

5
10
15
20
25
30
35

**Neue Arzneimittel und diagnostische Zusammensetzungen für Behandlung
und Diagnose von neurodegenerativen Erkrankungen und Amyloid-
Krankheiten**

Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittel und diagnostische Zusammensetzungen sowie die Verwendung der enthaltenen Wirkstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer diagnostischen Zusammensetzung zur Behandlung oder Diagnose von neurodegenerativen Erkrankungen oder Amyloid-Krankheiten.

Verschiedene Dokumente werden im Text dieser Beschreibung zitiert. Der Offenbarungsgehalt der zitierten Dokument (einschließlich aller Herstellerbeschreibungen, -angaben etc.) ist hiermit per Referenz Teil dieser Beschreibung.

Im Stand der Technik wurden kleine chemische Verbindungen identifiziert, die die Aggregation von polyglutamin-haltigen Proteinen oder amyloid-bildenden Proteinen hemmen können. Diese Verbindungen wurden zur Patentierung eingereicht (Wanker, E. E., Heiser, V., Lehrach, H., Broeker, W., Dunkel, I., Böttcher, H., Barnickel, G., Herhaus, C. (2001) "Inhibitors of PolyQ-Aggregation" EP 01105088.7 und Wanker, E. E., Sittler, A. and Hartl, U. (2001) "Novel compounds useful in the prevention or treatment of diseases associated with protein aggregation and amyloid formation" EP 0110769.5.). Diese Erfindungen und weitere relevante Ergebnisse wurden in Auszügen publiziert (Heiser, V., Scherzinger, E., Boeddrich, A., Nordhoff, E., Lurz, R., Schugardt, N., Lehrach, H. and Wanker, E.E. (2000) *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 6739-6744; Heiser, V., Engemann, S., Brocker, W., Dunkel, I., Boeddrich, A., Waelter, S., Nordhoff, E., Lurz, R., Schugardt, N., Rautenberg, S. *et al.* (2002) *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99 Suppl 4, 16400-16406 und Sittler, A., Lurz, R., Lueder, G., Priller, J., Hayer-Hartl, M.K., Hartl, F.U., Lehrach, H. and Wanker, E.E. (2001), *Hum Mol Genet*, 10, 1307-1315.).

- Auch andere Arbeitsgruppen beschrieben positive Effekte von chemischen Verbindungen auf die Aggregatbildung bei Chorea Huntington (Ferrante, R.J., Andréassen, O.A., Dedeoglu, A., Ferrante, K.L., Jenkins, B.G., Hersch, S.M. and Beal, M.F. (2002) *J. Neuroscience* 22, 1592-1599, Dedeoglu, A. et al. (2002), *J. Neuroscience* 22, 8942-8950 und Keene, C.D., Rodrigues, C.M.P., Eich, T., Chhabra, M.S., Steer, C.J. and Low, W.C. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 10671-10676).
- 10 Des weiteren wurden mehrere kleine Moleküle beschrieben, die die Aggregation des für die Alzheimer-Erkrankung relevanten Amyloid β -Peptids hemmen. Dazu gehören die folgenden Veröffentlichungen: Lashuel, H., Hartley, D.M., Balakhaneh, D., Aggarwal, A., Teichberg, S. and Callaway, D.J.E. (2002), *J. Biol. Chem.* 277, 42881-42890; Merlini, G., Ascari, E., Amboldi, N., Bellotti, V., Arbustini, E., Perfetti, V., Ferrari, M., Zorzoli, I., Marione, M.G., Garini, P. et al. (1995), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 2959-2963; Salomon, A.R., Marciniowski, K.J., Friedland, R.F. and Zagorski, M.G. (1996) *Biochemistry* 35, 13568-13578; Lorenzo, A. and Yankner, B.A. (1994), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91, 12243-12247; Tomiyama, T., Shoji, A., Kataoka, K., Suwa, Y., Asano, S., Kaneko, H., Endo, N. (1996), *J. Biol. Chem.* 271, 6839-6844;
- 20 Howlett, D.R., Perry, A.E., Godfrey, F., Swatton, J.E., Jennings, K.H., Spitzfaden, C., Wadsworth, H., Wood, S.J. and Markwell, R.E. (1999) *Biochem. J.* 340, 283-289; Luo, Y. et al. (2002), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 12197-12202; J.E. and Lee, M. (2003) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 303, 576-579 und die Veröffentlichung von Howlett, D.R., George, A.R., Owen, D.E., Ward, R.V. and Markwell, R.E. (1999)
- 25 *Biochem. J.* 343, 419-423. Zu diesen und weiteren relevanten Ergebnisse gehören die drei US Patente 6.001.331; 5.972.956 und 5.955.472, die Patente WO 9628471, WO-9832754-A, JP 090954222, EP 1018511 und das Patent SKF-74652.

Andere Ansätze zur Behandlung der Alzheimer-Erkrankung beinhalten, die Bildung pathologischer Amyloid β -Aggregate durch die Verwendung von Peptiden zu verhindern (siehe dazu Soto C. (1999), *Rev. Mol. Med.* 5; 343-350).

30

Für die Behandlung der spinocerebellären Ataxie (Typ 3) wurde die Anwendung kleiner Moleküle beschrieben von Shirasaki H, Ishida C, Nakajima T, Kamei H, Koide

T, Fukuhara N. (2003) [A quantitative evaluation of spinocerebellar degeneration by an acoustic analysis--the effect of taltirelin hydrate on patients with Machado-Joseph disease] *Rinsho Shinkeigaku* 43, 143-148 und Sakai, T. (1996) [A possibility of therapeutic trial with tetrahydrobiopterin, which was suggested by the administration of sulfamethoxazole-trimethoprim] *Rinsho Shinkeigaku* 12, 1324-1325.

In Bezug auf die Catechine des Grünen Tees sind zudem weitere Patente und wissenschaftliche Publikationen relevant. So sind bereits mehrfach Patente erteilt oder angemeldet worden, die Inhaltsstoffe des Grünen Tees betreffen. Insbesondere relevant sind: US-Patent 20020151506 („Catechins for the treatment of fibrillogenesis in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, systemic AA amyloidosis and other amyloid disorders“), US-Patent 20020086067 („Catechins and green tea extract for the treatment of amyloidosis in Alzheimer's disease and other amyloidoses“). Eine Untersuchung zur Gehirngängigkeit von Catechinen des Grünen Tees wurde beschrieben von Yoshida, H. *et al.* (1999) *Biochemical Pharmacology*, 58, 1695-1703. Levites *et al.* beschrieben einen neuroprotektiven Effekt von EGCG auf Neuroblastoma-Zellen, die mit dem Alzheimer-Peptid Amyloid β -Peptid geschädigt wurden (Levites, Y., Amit, T., Mandel, S. and Youdim, M. B. H. (2003) *FASEB J.* 17, 952-954). Die Anwendung der Catechine des Grünen Tees wurde nicht explizit für Polyglutaminerkrankungen beschrieben und geschützt. Wir konnten jedoch für Krankheitsmodelle der Polyglutaminerkrankungen einen deutlichen Effekt beobachten und möchten daher die Anwendung speziell für diese Gruppe von Erkrankungen schützen lassen.

Zahlreiche der bekannten Verbindungen zielen nicht auf eine direkte Interaktion mit den aggregatbildenden Proteinen ab, sondern auf eine indirekte Wechselwirkung, z.B. über Hitzeschockproteine (HSPs). Es ist jedoch sinnvoller, direkt die Aggregatbildung zu beeinflussen, da diese bei den meisten Erkrankungen nach dem heutigen Wissensstand wesentlich an der Krankheitsentstehung beteiligt ist. Weiterhin ist der Ansatz mit Chemikalien dem mit Peptiden vorzuziehen, da letztere im Allgemeinen sowohl schlecht gehirngängig als auch meist sehr schnell abgebaut werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Erkrankungen, bei denen die pathologische Ablagerung von Proteinen zu den wesentlichen

Krankheitsmechanismen gehört, sich bis heute weitgehend nur symptomatisch behandeln lassen. Es besteht somit ein Bedarf an weiteren oder effektiveren Behandlungsmöglichkeiten für diese Erkrankungen.

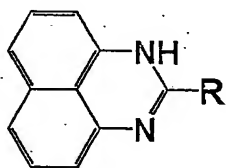
- 5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war somit die Bereitstellung von Mittel und Verfahren zur Behandlung und Diagnose von neurodegenerativen Erkrankungen und Amyloid-Krankheiten.

10 Diese Aufgabe wird durch die Bereitstellung der in den Ansprüchen gekennzeichneten Ausführungsformen gelöst.

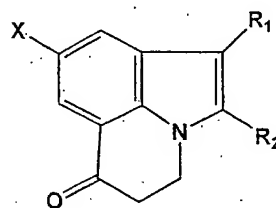
Folglich betrifft die vorliegende Erfindung ein Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung enthaltend einen oder mehrere Wirkstoffe, wobei der eine oder die mehreren Wirkstoffe ausgewählt ist/sind aus einer Gruppe bestehend aus:

15

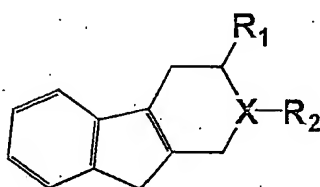
- (a) Wirkstoffen mit einer Struktur der Formel I-1 bis I-9



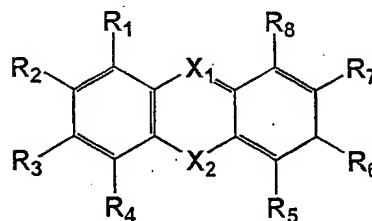
Formel I-1



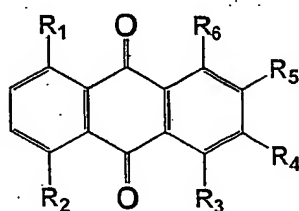
Formel I-2



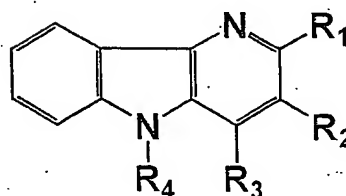
Formel I-3



Formel I-4

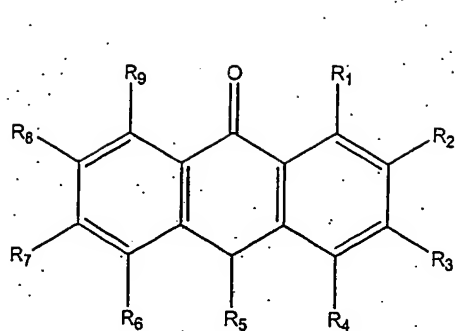


Formel I-5

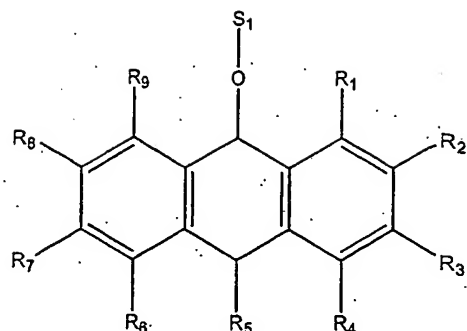


Formel I-6

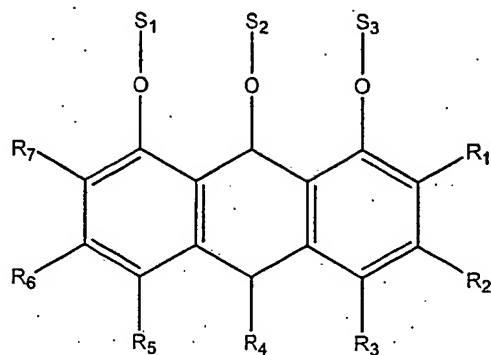
20



Formel I-7



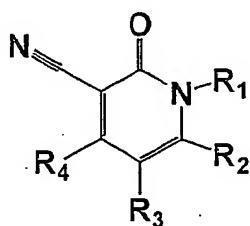
Formel I-8



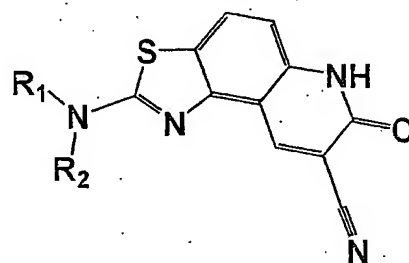
Formel I-9

wobei X in Formel I-2 und I-3 H, OH, NH₂ oder ein Halogenatom ist und
X₁ und X₂ in Formel I-4 beliebige Heteroatome sind;

(b) Wirkstoffen mit einer Struktur der Formel II-1 oder II-2

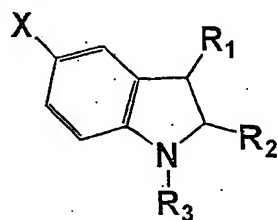


Formel II-1

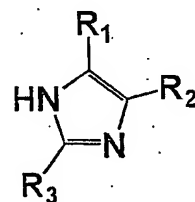


Formel II-2

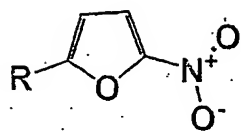
(c) Wirkstoffen mit einer Struktur der Formel III-1 bis III-6



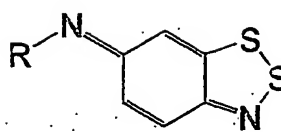
Formel III-1



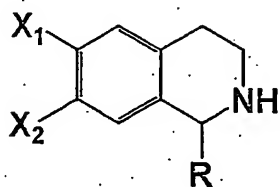
Formel III-2



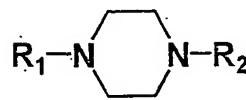
Formel III-3



Formel III-4



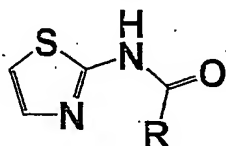
Formel III-5



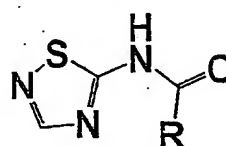
Formel III-6

5 wobei X in Formel III-1 und X₁ und X₂ in der Formel III-5 H, OH, NH₂ oder ein Halogenatom sind;

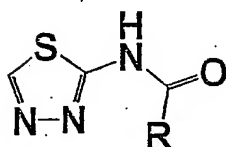
(d) Wirkstoffen mit einer Struktur der Formel IV-1 bis IV-6



Formel IV-1



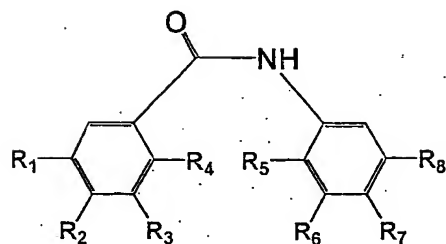
Formel IV-2



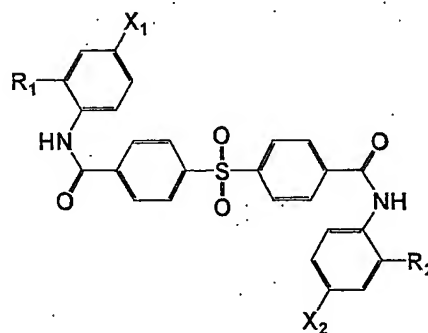
Formel IV-3



Formel IV-4



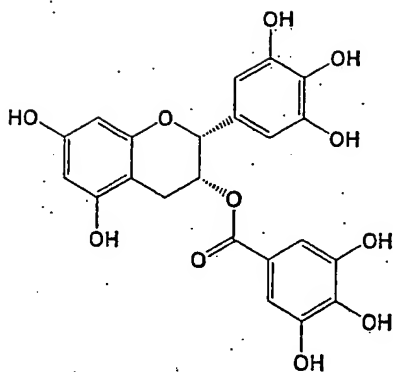
Formel IV-5



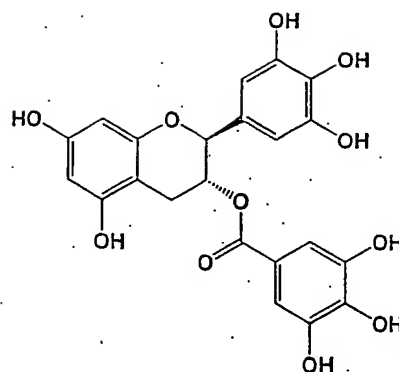
Formel IV-6

15 X₁ und X₂ in Formel IV-6 ausgewählt sind aus H, F, I, Br oder Cl, OH oder OA, SH oder SA, NH₂, NHA₁ oder NA₁A₂ oder A und wobei A bzw. A₁ und A₂ eine verzweigte, unverzweigte oder cyclische Alkyl- oder Heteroalkylgruppe mit bis zu 7 C-Atomen ist/sind;

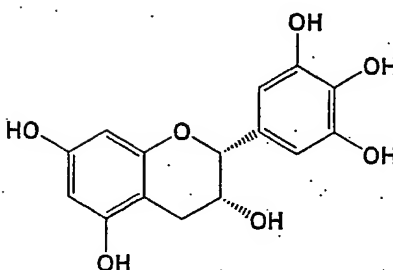
(e) Wirkstoffen mit einer Struktur der Formel V-1 bis V-4



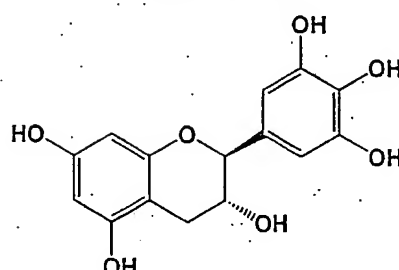
Formel V-1



Formel V-2



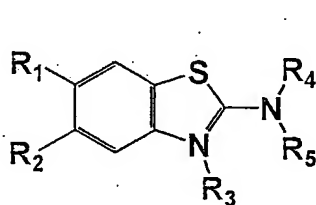
Formel V-3



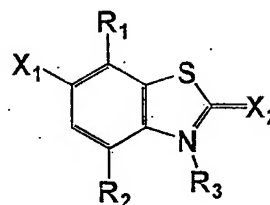
Formel V-4

5

(f) Wirkstoffen mit einer Struktur der Formel VI-1 oder VI-2



Formel VI-1



Formel VI-2

wobei R_1 bis R_9 und S_1 bis S_3 ausgewählt sind aus

- (i) H, OH, NH_2 oder einem Halogenatom;
- (ii) einfach oder mehrfach verzweigten oder unverzweigten Alkyl- oder Heteroalkylresten mit ein oder zwei Ringen und bis zu 10 C-Atomen;
- (iii) cyclischen Alkyl- oder Heteroalkylresten mit 1 oder 2 Ringen oder Aryl- oder Heteroarylresten mit jeweils bis zu 10 C-Atomen.

15

Die genannten einfach oder mehrfach verzweigten oder unverzweigten Alkyl- oder Heteroalkylreste enthalten 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. Die in den Gruppen R_1 bis R_9 und S_1 bis S_3 möglichen Ringe oder Ringsysteme enthalten ihrerseits 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome, sodass die genannten Gruppen insgesamt bis zu 20 C-Atome enthalten können, wobei auch jede Zahl kleiner als 20 spezifisch ins Auge gefasst ist. Besonders bevorzugt ist jedoch, dass die Zahl der C-

20

Atome in den Gruppen R₁ bis R₉ und S₁ bis S₃ insgesamt nicht 10 übersteigt. Auch hier ist wieder jede Zahl kleiner als 10 spezifisch ins Auge gefasst.

Der Begriff „Heteroatom“ ist dem Fachmann geläufig. Insbesondere, jedoch nicht ausschließlich werden hier darunter N, O, Cl, F, Br, I und S verstanden. Bevorzugt ist, dass die Heteroatome in Form von Amiden, Estern, Nitrilen und Etherverbindungen auftreten.

Alle Wirkstoffe oder Chemikalien hemmen die Aggregation von krankheitsrelevanten Proteinen, die bei bestimmten Krankheiten, im Stand der Technik auch unter dem Begriff „Amyloid-Krankheiten“ bekannt, in Form von Amyloiden abgelagert werden. Zu diesen Krankheiten zählen insbesondere neurodegenerative Erkrankungen.

Die Wirkstoffe oder Chemikalien eignen sich sowohl zur Diagnostik als auch zur Therapie dieser Erkrankungen. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird der Begriff „Wirkstoff“ auch im Zusammenhang mit diagnostischen Zusammensetzungen gebraucht. Grund hierfür ist, dass, um erfolgreich Amyloid- oder Aggregatbildung zu diagnostizieren, eine Bindung des Wirkstoffs an Amyloide oder Aggregate erfolgen muss. Diese Bindung wird unter dem Begriff „Wirkung“ subsumiert. Mit anderen Worten, der Begriff „Wirkung“ ist also nicht auf therapeutische Wirkung beschränkt.

Die Umwandlung von den proteinhaltigen Ablagerungen mittels kleiner Moleküle in eine vom Organismus leichter abbaubare Form oder die Verhinderung der Ausbildung von Proteinaggregaten stellt eine Möglichkeit dar, diese Erkrankungen zu verhindern, ihre Progression aufzuhalten oder sogar zur Besserung und Rückbildung der Symptome zu führen. Die von uns identifizierten Wirkstoffe oder Chemikalien besitzen das Potential, die Proteinaggregation entsprechend zu beeinflussen. Sie eignen sich nicht nur zur therapeutischen Verwendung bzw. zur Entwicklung derselben, sondern können potentiell auch zur Diagnostik oder zur Beurteilung des Verlaufs von Krankheiten verwendet werden, die auf der pathologischen Ablagerung von Proteinen beruhen.

Die Erfindung besitzt mehrere Vorteile gegenüber bisherigen Arzneimitteln und Behandlungsverfahren:

- Wesentlich für den Mechanismus der Krankheitsentstehung verschiedener neurodegenerativer Krankheiten - v.a. Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und Polyglutamin-Erkrankungen wie die Chorea Huntington – ist das Unlöslich-Werden und die Ablagerung von Aggregaten krankheitsspezifischer Proteine: Für M. Alzheimer ist dies Amyloid-beta, für M. Parkinson alpha-Synuclein, für Polyglutaminkerkrankungen Huntingtin bzw. Ataxine. Die von uns vorgestellten Substanzen eignen sich in besonderem Maße für die Behandlung dieser Erkrankungen, da sie an einem vermutlich sehr frühen Punkt im Krankheitsmechanismus, nämlich der Ablagerung aggregierter Proteine, angreifen und so in sehr viel größerem Maße als bisherige Therapieformen eine ursächliche Behandlung bedeuten könnten.

- Die erfindungsgemäßen Chemikalien zeichnen sich dadurch aus, daß sie sowohl von Größe, Struktur als auch ihres Verteilungskoeffizienten im Octanol/Wasser-Gemisch potentiell gehirngängig und damit zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems geeignet sind

- Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass es sich um relativ einfach zu synthetisierende Substanzen handelt. Im Falle der Catechin-Derivate sind dies als Inhaltsstoffe des grünen Tees sogar leicht zugängliche Naturstoffe.

- Die ausgewählten Substanzen sind über längere Zeit stabil.

- Ein besonderer Vorteil liegt darin, daß wir für eine Reihe dieser Chemikalien bereits nachweisen konnten, daß sie nicht nur die Aggregationshemmung eines individuellen Proteins, sondern sogar die Aggregation unterschiedlicher Proteine wie Huntingtin, Ataxin-3 oder Amyloid-beta hemmen können. Diese Verbindungen besitzen demnach das Potential, in der Behandlung nicht nur einer einzigen, sondern mehrerer Krankheiten von Nutzen sein zu können.

- Die Substanzen wurden bereits in verschiedenen Zellkulturmodellen auf ihre Toxizität geprüft und toxische Substanzen ausgesondert.

- Die Inhaltsstoffe des grünen Tee – Catechinderivate – sind erwiesenermaßen gut verträglich und wurden bereits in verschiedenen klinischen Studien an Patienten – allerdings in der Behandlung von

Krebserkrankungen – erprobt und das Fehlen toxischer Effekte demonstriert.

- Da Hinweise vorliegen, dass zumindest ein Teil der Substanzen direkt an Proteinaggregate (besonders von Huntingtin und Ataxin-3) bindet, besteht die Möglichkeit, diese Verbindungen auch in der Diagnostik anzuwenden. Dafür ließen sich die Moleküle - z.B. radioaktiv – markieren und die Anreicherung im Hirngewebe beispielsweise mit der PET (positron emission tomography)-Technik nachweisen. Auf diese Weise wäre der Einsatz in der Diagnostik (bedeutsam v.a. bei M. Alzheimer und Parkinson) sowie als Surrogatmarker in der Verlaufsbeobachtung beispielsweise in klinischen Studien von Polyglutaminerkrankungen (Chorea Huntington) möglich.

Die in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln und diagnostischen Zusammensetzungen enthaltenen Wirkstoffe können als solche eingesetzt werden oder nach einer Verbesserung ihrer pharmakologischen Eigenschaften.

Dementsprechend umfasst die vorliegende Erfindung auch Arzneimittel und diagnostische Zusammensetzungen, deren obige Wirkstoffe einer Verbesserung ihrer pharmakologischen Eigenschaften unterzogen wurden. Zu diesem Zweck wird der Wirkstoff als Leitstruktur weiter modifiziert, um eine modifizierte Bindungsstelle, ein modifiziertes Aktivitätsspektrum, eine modifizierte Organspezifität, eine verbesserte Aktivität, eine verminderte Toxizität (einen verbesserten therapeutischen Index), verminderte Nebenwirkungen, einen zeitlich versetzten Beginn der therapeutischen Wirksamkeit oder der Länge der therapeutischen Wirksamkeit, veränderte pharmakokinetische Parameter (Resorption, Distribution, Metabolismus oder Exkretion), modifizierte physikochemische Parameter (Löslichkeit, hygroskopische Eigenschaften, Farbe, Geschmack, Geruch, Stabilität, Zustandsform), verbesserte generelle Spezifität, Organ-/Gewebespezifität, und/oder eine optimierte Verabreichungsform und -route zu erhalten. Dies kann durch die Veresterung von Carboxylgruppen, Hydroxylgruppen mit Carbonsäuren, Hydroxylgruppen zu beispielweise Phosphaten, Pyrophosphaten, Sulfaten, „Hemisukzinaten“ oder die Bildung von pharmazeutisch verträglichen Salzen, pharmazeutisch verträglichen Komplexen oder die Synthese von pharmakologisch aktiven Polymeren oder die Einführung von hydrophilen Gruppen, die Einführung

- bzw. den Austausch von Substituenten in Aromaten oder Seitenketten, die Veränderung des Substituentenmusters oder der Modifikation durch die Einführung von isosterischen oder bioisosterischen Gruppen oder die Synthese von homologen Verbindungen, bzw. der Einführung von verzweigten Seitenketten, der Konversion von Alkylsubstituenten zu zyklischen Analogon, der Derivatisierung von Hydroxylgruppen zu Ketalen oder Acetalen, der N-Acetylierung zu Amiden, Phenylcarbamaten, der Synthese von Mannich-Basen bzw. Iminen oder durch die Umwandlung von Ketonen, Aldehyden in Schiffs-Basen, Oxime, Acetale, Ketale, Enolester, Oxazolidine, Thiazolidine oder deren Kombinationen erreicht werden.
- 10 Die verschiedenen vorstehend dargestellten Schritte sind allgemein bekannt. Sie beziehen ein oder beruhen auf quantitativen Analysen von Struktur-Aktions-Beziehungen (QSAR); vgl. Kubinyi, „Hausch-Analysis and Related Approaches“, VCH Verlag, Weinheim 1992, sowie kombinatorischer (Bio)chemie, klassischer Chemie und anderen Ansätzen; vgl. z.B. Holzgrabe und Bechtold, Deutsche Apotheker-Zeitung 140(8) (2000), 813-823.

In einer bevorzugten Ausführungsform des Arzneimittels oder der diagnostischen Zusammensetzung sind die Halogenatome ausgewählt sind aus einer Gruppe bestehend aus I, Cl, Br oder F.

- 20 Besonders bevorzugt ist hierbei F.

In einer bevorzugten Ausführungsform des Arzneimittels oder der diagnostischen Zusammensetzung enthalten die Alkyl-, Heteroalkyl-, Aryl- oder Heteroarylreste jeweils 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome.

- 25 In einer bevorzugten Ausführungsform des Arzneimittels oder der diagnostischen Zusammensetzung sind die Heteroatome ausgewählt sind aus einer Gruppe bestehend aus N, O, oder S.

- 30 In einer bevorzugten Ausführungsform des Arzneimittels oder der diagnostischen Zusammensetzung enthalten die Alkyl-, Heteroalkyl-, Aryl- oder Heteroarylreste jeweils 1, 2, 3 oder 4 Substituenten.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des Arzneimittels oder der

diagnostischen Zusammensetzung sind die Substituenten ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus Cl, F, Br oder I.

5 In einer bevorzugten Ausführungsform des Arzneimittels oder der diagnostischen Zusammensetzung sind R_1 und R_2 , R_2 und R_3 , R_3 und R_4 , R_4 und R_5 , R_5 und R_6 , R_6 und R_7 , R_7 und R_8 und/oder R_8 und R_9 über weitere Atome verbrückt.

10 In einer bevorzugten Ausführungsform der diagnostischen Zusammensetzung sind der Wirkstoff oder mindestens einer der Wirkstoffe markiert. Vorzugsweise ist die Markierung eine radioaktive Markierung.

Bindung an Aggregate oder Amyloide sowie Ort dieser Bindung im Organismus oder in einer dem Organismus entnommenen Probe kann mit bildgebenden Verfahren, im Fall radioaktiv markierter Wirkstoffe beispielsweise mit dem bereits oben erwähnten PET-Verfahren (Positronen-Emissionstomographie) nachgewiesen werden. Das
15 Verfahren kann in vitro, ex vivo oder in vivo eingesetzt werden.

Die in Frage kommenden Nuklide sind dem Fachmann bekannt. In der Regel handelt es sich um kurzlebige Nuklide mit bevorzugten Halbwertszeit zwischen 20 Minuten und 2 Stunden, die in einem Zyklotron hergestellt werden können.

20 Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung eines oder mehrerer der oben beschriebenen Wirkstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer diagnostischen Zusammensetzung zur Behandlung oder Diagnose von neurodegenerativen Erkrankungen oder Amyloid-Krankheiten.

Die Begriffe „Amyloid“ und „Amyloid-Krankheiten“ sind dem Fachmann geläufig.
25 Amyloid ist durch drei klassische Parameter definiert, die einzeln oder gemeinsam dem Nachweis von Amyloiden und somit des Vorliegens von Amyloid-Krankheiten dienen:

- Die *Kongorotbindung*, welche mikroskopisch im Durchlicht, und die grüne Doppelbrechung, welche im polarisierten Licht erkennbar ist. Das letzte
30 Zeichen ist nur dann pathognomisch, wenn die stringente Kongorotfärbung von Puchtler et. al. angewendet wird.
- Die *Fibrillennatur* der abgelagerten Proteine, erkennbar im Elektronenmikroskop. Die Fibrillen haben etwa eine Dicke von etwa 10 nm, erscheinen starr und sind teilweise verzweigt. Alle Amyloidablagerungen

enthalten Fibrillen ähnlicher Art. Ein Assay (Filter-Assay, Membranfiltertest) zum Nachweis der Fibrillen ist in der Europäischen Patentanmeldung EP 98943817.1 („Verfahren zur Bestimmung von amyloid-ähnlichen Fibrillen oder Proteinaggregaten“) beschrieben und hiermit explizit per Referenz aufgenommen. In diesem Zusammenhang wird auch auf die in den Beispielen erwähnten Membranfiltertests (siehe auch Abbildung 1B), gegebenenfalls auch unter Verwendung der Elektronenmikroskopie (Abbildung 1E und 1F), verwiesen.

- Die *beta-Faltblattstruktur*. Alle bisher untersuchten Amyloid-Fibrillenproteine haben die beta-Faltblattstruktur aufgewiesen. Glenner sieht in dieser Faltung das pathogene Prinzip. Beta-Faltblatt-Fibrillen, wie sie das Amyloid darstellt, sind unlöslich in normalem Puffer und widerstehen enzymatischem Abbau. Sie werden vom Organismus nicht als fremd erkannt. Glenner hat die Amyloidosen daher treffend als Beta Fibrillosen beschrieben.

Ausgewählte Indikationen, die unter die Definition „Amyloid-Krankheiten“ fallen, und wie sie beispielsweise durch die klinische Medizin diagnostiziert werden, sind weiter unter näher ausgeführt.

In einer bevorzugten Ausführungsform des Arzneimittels, der diagnostischen Zusammensetzung oder der Verwendung umfasst das Arzneimittel oder die diagnostische Zusammensetzung über den Wirkstoff hinaus einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Trägerstoffe, Verdünnungsmittel oder Exzipienten.

Beispiele für geeignete pharmazeutisch verträgliche Träger und/oder Verdünnungsmittel sind dem Fachmann bekannt und umfassen z.B. Phosphatgepufferte Kochsalzlösungen, Wasser, Emulsionen, wie z.B. Öl/Wasser-Emulsionen, verschiedene Arten von Netzmittel oder Detergenzien, sterile Lösungen, etc. Arzneimittel, die solche Träger umfassen, können mittels bekannter konventioneller Methoden formuliert werden. Diese Arzneimittel können einem Individuum in einer geeigneten Dosis verabreicht werden. Die Verabreichung kann oral oder parenteral erfolgen, z.B. intravenös, intraperitoneal, subcutan, intramuskulär, lokal, intranasal, intrabronchial, oral oder intradermal, oder über einen Katheter an einer Stelle in einer Arterie. Präparate für eine parenterale Verabreichung umfassen sterile wässrige oder nicht-wässrige Lösungen, Suspensionen und Emulsionen. Beispiele für nicht-wässrige Lösungsmittel sind Propylenglykol, Polyethylenglykol, pflanzliche Öle wie z.B.

Olivenöl, und organische Esterverbindungen wie z.B. Ethyloleat, die für Injektionen geeignet sind. Wäßrige Träger umfassen Wasser, alkoholisch-wäßrige Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Salzlösungen und gepufferte Medien. Parenterale Träger umfassen Natriumchlorid-Lösungen, Ringer-Dextrose, Dextrose und Natriumchlorid, Ringer-Laktat und gebundene Öle. Intravenöse Träger umfassen z.B. Flüssigkeits-, Nährstoff- und Elektrolyt-Ergänzungsmittel (wie z.B. solche, die auf Ringer-Dextrose basieren. Das Arzneimittel kann außerdem Konservierungsmittel und andere Zusätze umfassen, wie z.B. antimikrobielle Verbindungen, Antioxidantien, Komplexbildner und inerte Gase. Des weiteren können, abhängig von der beabsichtigten spezifischen Verwendung, andere Wirkstoffe wie z.B. Interleukine, Wachstumsfaktoren, Differenzierungsfaktoren, Interferone, chemotaktische Proteine oder ein unspezifisches immunmodulatorisches Agens enthalten sein.

Die Art der Dosierung wird vom behandelnden Arzt entsprechend den klinischen Faktoren bestimmt. Es ist dem Fachmann bekannt, daß die Art der Dosierung von verschiedenen Faktoren abhängig ist, wie z.B. der Körpergröße bzw. dem Gewicht, der Körperoberfläche, dem Alter, dem Geschlecht oder der allgemeinen Gesundheit des Patienten, aber auch von dem speziell zu verabreichenden Mittel, der Dauer und Art der Verabreichung, und von anderen Medikamenten, die möglicherweise parallel verabreicht werden. Eine typische Dosis kann z.B. in einem Bereich zwischen 0,001 und 1000 µg liegen, wobei Dosen unterhalb oder oberhalb dieses beispielhaften Bereiches, vor allem unter Berücksichtigung der oben erwähnten Faktoren, vorstellbar sind. Im allgemeinen sollte sich bei regelmäßiger Verabreichung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung die Dosis in einem Bereich zwischen 1 µg- und 10 mg-Einheiten pro Tag befinden. Üblicherweise werden die Wirkstoffe in diesen Zubereitungen in einer Konzentration von größer als 10 µg/ml eines physiologischen Puffers vorliegen. Sie können aber auch in fester Form in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.% der Gesamtmischung vorhanden sein. Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,001 bis 100 mg/kg, bevorzugt in Gesamtmengen von etwa 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls als Dauerinfusion oder in Form von mehreren Einzelgaben, zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Wird die Zusammensetzung intravenös verabreicht, sollte sich die Dosis in einem Bereich

zwischen 1 µg- und 10 mg-Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag befinden.
Das Arzneimittel kann topisch, lokal oder systemisch verabreicht werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verfahren zur Behandlung oder Diagnose von
5 neurodegenerativen Erkrankungen oder Amyloid-Krankheiten umfassend die
Verabreichung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels oder einer
erfindungsgemäßen diagnostischen Zusammensetzung an ein Subjekt.

10 In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahren ist das Subjekt ein Mensch.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Verwendung oder des Verfahrens ist die
neurodegenerative Erkrankung ausgewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus
Alzheimer'scher Krankheit, dem Parkinson-Syndrom und Polyglutamin-Krankheiten.

15 Hierbei ist bevorzugt, dass das Parkinson-Syndrom die idiopathische
Parkinsonkrankheit sowie nicht-typische, mit Proteinaggregation vergesellschaftete
Parkinson-Syndrome umfasst; und Polyglutamin-Krankheiten Chorea Huntington, die
Spinozerebellären Ataxien Typ 1, 2, 3, 6, 7 und 17, die Dentato-rubro-pallido-
luysische Atrophie sowie die Spinobulbäre Muskelatrophie (Kennedy-Syndrom)
20 umfassen.

Des weiteren ist bevorzugt, dass die Amyloid-Krankheit ausgewählt ist aus der
Gruppe bestehend aus: Hereditäre und nicht-hereditäre Prionenkrankheiten (Kuru,
Familiäre fatale Insomnie, Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom, Creutzfeld-
25 Jakob-Krankheit, neue Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit), Lewy-Körperchen-
Demenz, primäre systemische Amyloidose, sekundäre systemische Amyloidose mit
Ablagerung von Serum Amyloid A, Senile systemische Amyloidose, Familiäre
Amyloid-Polyneuropathie Typ I und III, Familiäre non-neuropathische Amyloidose,
Familiäre Britische Demenz, Hereditäre zerebrale Amyloidangiopathie, Hämodialyse-
30 assoziierte Amyloidose, Familiäre Amyloidose vom Finnischen Typ, Diabetes mellitus
Typ II, Hereditäre renale Amyloidose, Injektions-Amyloidose mit Ablagerung von
Insulin, Medulläres Schilddrüsenkarzinom mit Ablagerung von Calcitonin, Atriale
Amyloidose mit Ablagerung von ANF, Inklusionskörperchen-Myositis.

Wie schon in der Beschreibung der Hauptausführungsform dargelegt, lassen sich die in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln oder diagnostischen Zusammensetzungen enthaltenen Wirkstoffe oder Chemikalien nach ihrer chemischen Struktur in 6 Gruppen einteilen. Im folgenden werden diese Gruppen im Detail beschrieben:

5

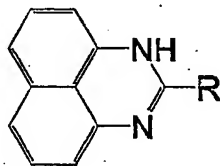
Gruppe I

Diese Gruppe enthält polycyclische Verbindungen, deren hervorragendes Charakteristikum das Vorkommen von mindestens tricyclischen aromatischen Gruppen ist. Die aromatischen funktionellen Gruppen sind entweder an zahlreiche Hydroxyl-Gruppen gebunden oder enthalten Oxo-Gruppen, oder es treten in den aromatischen Ringen selbst Substitutionen mit Sauerstoff- oder Stickstoffatomen auf.

10

15 Insbesondere beinhaltet dies die Derivate der folgenden Leitstrukturen:

Leitstruktur I-1:



20

R kann sein:

- H, OH, NH₂, Hal
- Eine einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylkette, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten kann
- Eine cyclische Alkylkette mit 1 oder 2 Ringen oder eine Arylverbindung mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen enthalten
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

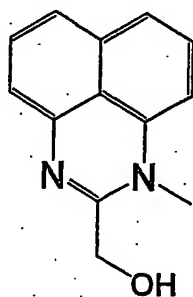
25

30

35

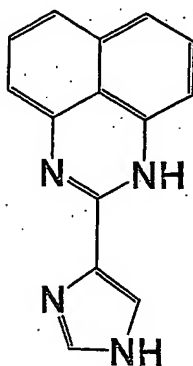
Bevorzugte erfindungsgemäße Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzungen
enthalten einen Wirkstoff mit einer Struktur der Formel I-1, wobei der Wirkstoff
ausgewählt ist aus:

5



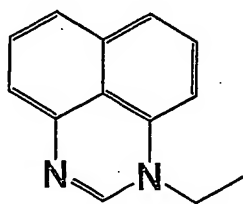
(1-Methyl-1*H*-perimidin-2-yl)-methanol

10

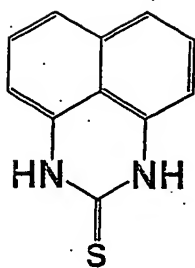
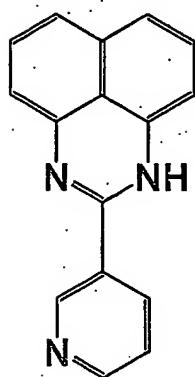
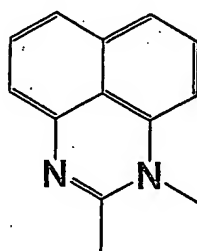
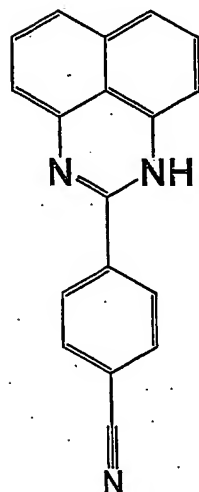


2-(1*H*-Imidazol-4-yl)-1*H*-perimidine

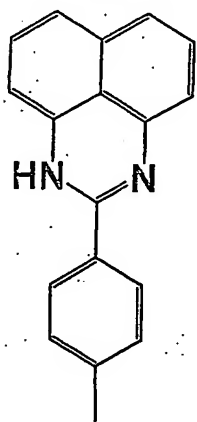
15



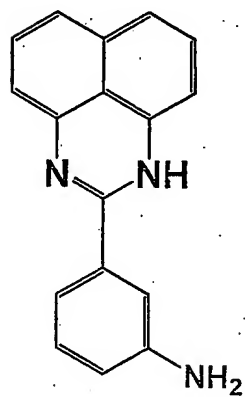
1-Ethyl-1*H*-perimidine

1*H*,3*H*-Perimidine-2-thione5 2-Pyridin-3-yl-1*H*-perimidine1,2-Dimethyl-1*H*-perimidine

4-(1H-Perimidin-2-yl)-benzonitrile

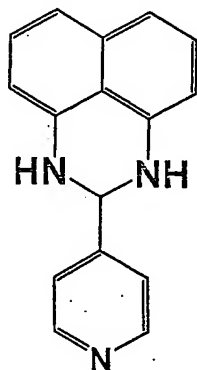


2-*p*-Tolyl-1*H*-perimidine

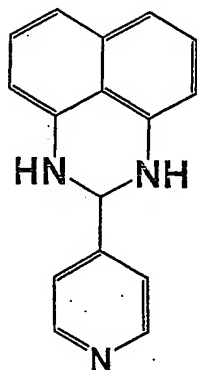


5

3-(1H-Perimidin-2-yl)-phenylamine



2-Pyridin-4-yl-2,3-dihydro-1*H*-perimidine



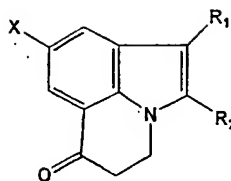
- 10 Weitere erfindungsgemäße Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzungen enthalten Wirkstoffe ausgewählt aus den folgenden Derivaten:

2-(1H-Imidazol-4-yl)-1H-perimidin und

2-Pyridin-3-yl-1H-perimidin

Leitstruktur I-2:

5 4,5-Dihydro-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-6-on



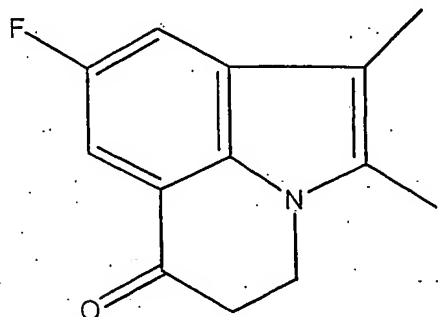
X kann sein:

- H, OH, NH₂, Hal

10 R₁ bis R₂ können sein:

- H, OH, NH₂, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R₁ und R₂ können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

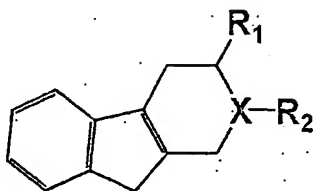
25 Bevorzugte erfindungsgemäße Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzungen enthalten einen Wirkstoff mit einer Struktur der Formel I-2, wobei der Wirkstoff



8-Fluoro-1,2-dimethyl-4,5-dihydro-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-6-one ist.

5 Leitstruktur I-3:

Tetrahydrofluoren



10 X kann ein beliebiges Heteroatom sein, namentlich sind N, O, P und S hier mögliche Atome

R₁ bis R₂ können sein:

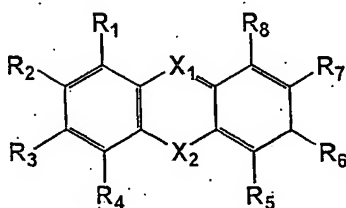
- H, OH, NH₂, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R₁ bis R₂ können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

Beispielhaft für diese Untergruppe soll die folgende Verbindung genannt werden:

30 2-Furan-2-yl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-indenol[2,3-c] pyridin-3-carboxylsäure-methylester

Leitstruktur I-4:

Anthracen

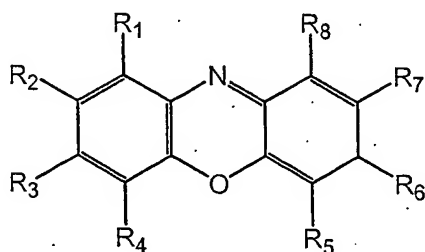


X_1 und X_2 können beliebige Heteroatome sein, insbesondere aber N, O, P und S

5 R_1 bis R_8 können sein:

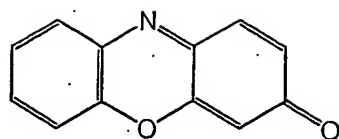
- H, OH, NH_2 , Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2
- 10 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie
- 15 N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R_1 und R_2 , R_2 und R_3 , R_3 und R_4 , R_5 und R_6 , R_6 und R_7 und R_7 und R_8 können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

20 Bevorzugte erfindungsgemäße Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzungen enthalten einen Wirkstoff mit einer Struktur der Formel I-4, wobei der Wirkstoff ist:

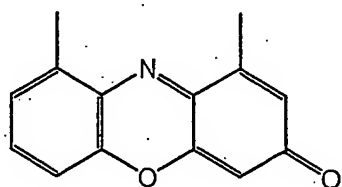


25 3H-Phenoxazin

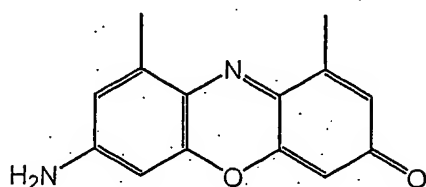
Bevorzugte erfindungsgemäße Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzungen
30 enthalten einen Wirkstoff mit obiger Struktur, wobei der Wirkstoff ausgewählt ist aus:



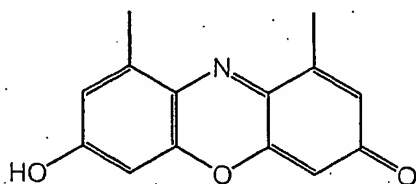
Phenoxazin-3-one



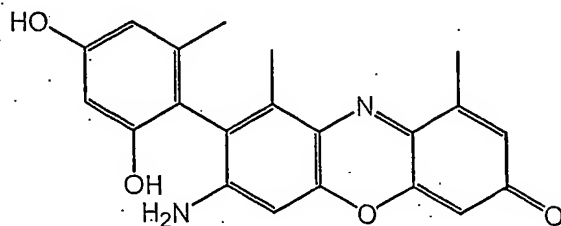
1,9-Dimethyl-phenoxazin-3-one

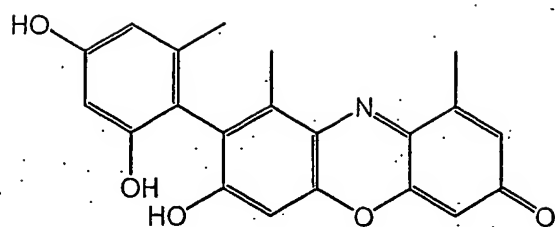


7-Amino-1,9-Dimethyl-phenoxazin-3-one

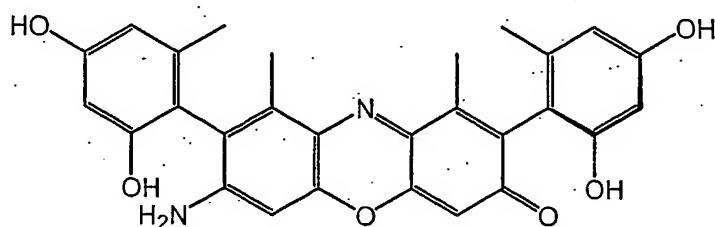


7-Hydroxy-1,9-Dimethyl-phenoxazin-3-one

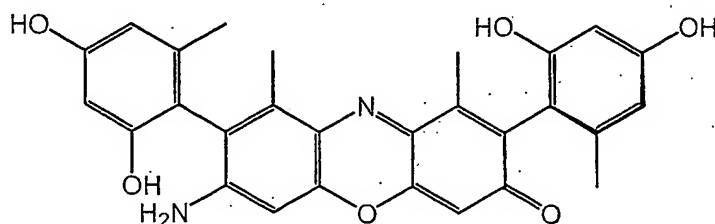
7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one
(Alpha-amino-Örcein)



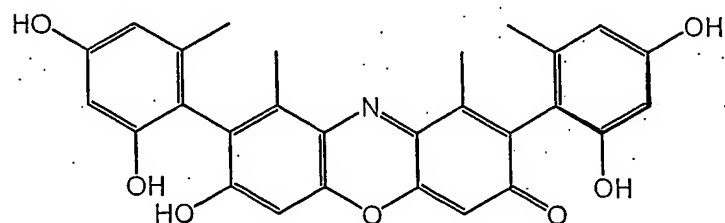
8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-7-hydroxy-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one
(Alpha-hydroxy-Orcein)



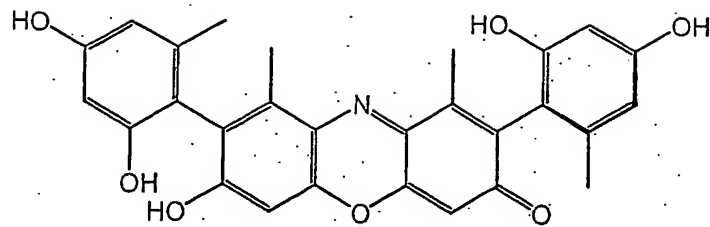
7-Amino-2,8-bis-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one
(Beta-amino-Orcein)



7-Amino-2,8-bis-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one
(Gamma-amino-Orcein)

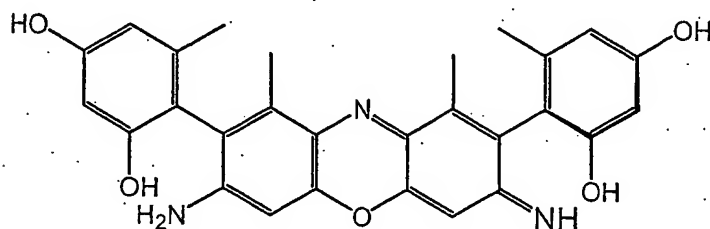


2,8-bis-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-7-hydroxy-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one
(Beta-hydroxy-Orcein)



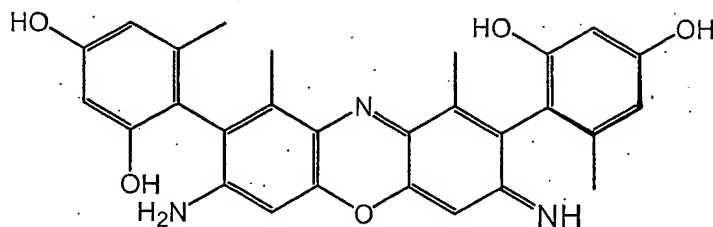
2,8-bis-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)- 7-hydroxy-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one (Gamma-hydroxy-Orcein)

5



Beta-amino-Orceimine

10



Gamma-amino-Orceimine

- 15 Weitere erfindungsgemäße Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzungen enthalten Wirkstoffe ausgewählt aus den folgenden Derivaten:

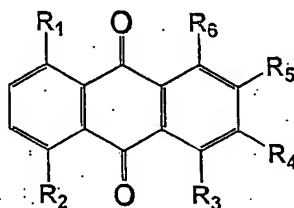
7-Amino-8-[2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl]-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-on

7-Amino-1,8,10a,11-tetraydroxy-10,12-dioxo-6,6a,7,10,10a,12-hexahydro-5aH-5-

20 thia-naphthacen-9-carboxylsäureamid

Leitstruktur I-5:

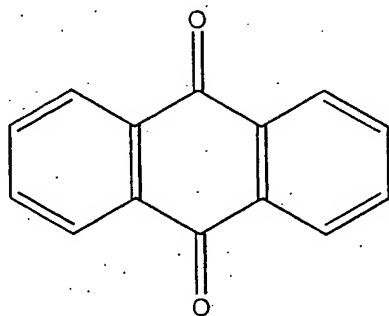
25 4a, 9a-Dihydro-anthrachinon



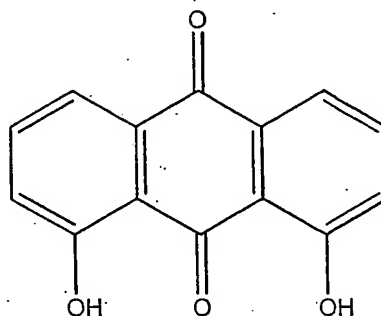
R₁ bis R₆ können sein:

- H, OH, NH₂, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R₃ und R₄, R₄ und R₅ und R₅ und R₆ können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

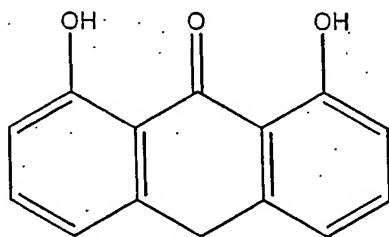
Bevorzugte erfindungsgemäße Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzungen enthalten einen Wirkstoff mit einer Struktur der Formel I-5 oder weiter oben beschriebenen Formel I-7, wobei der Wirkstoff ist:



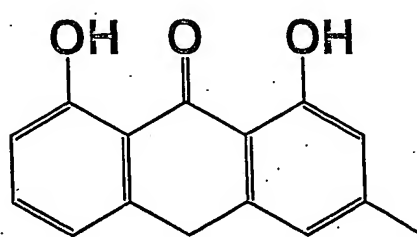
Anthrachinon



1,8-Dihydroxy-anthrachinon (Danthron)



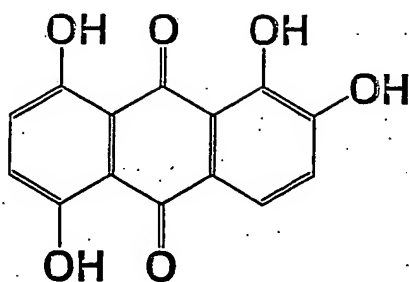
1,8-Dihydroxy-10H-anthracen-9-on



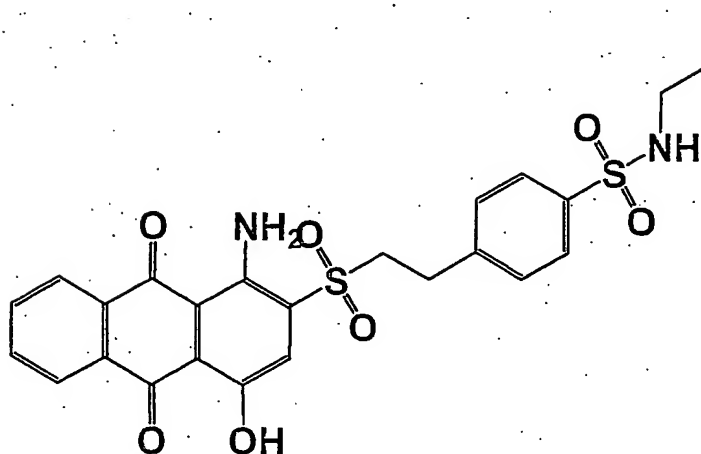
1,8-Dihydroxy-3-methyl-10H-anthracen-9-on

(Dithranol/ Anthralin)

(Chrysarobin)

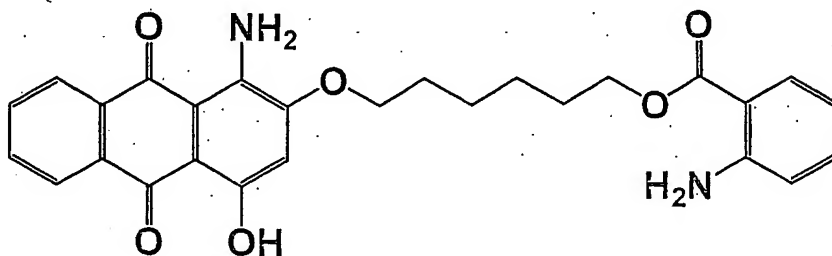


1,2,5,8-Tetrahydroxy-anthrachinon



4-[2-(1-Amino-4-hydroxy-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-2-sulfonyl)-ethyl]-

N-propyl-benzensulfonamid



2-Amino-benzosäure-6-(1-amino-4-hydroxy-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-2-yloxy)-hexyl-ester

10

Weitere erfindungsgemäße Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzungen enthalten Wirkstoffe ausgewählt aus den folgenden Derivaten:

15

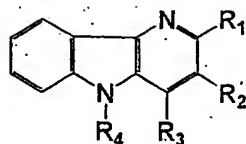
4-[2-(1-Amino-4-hydroxy-9,10dioxo-9,10-dihydro-anthracen-2-sulfonyl)-ethyl]-N-propyl-benzensulfonamid,

2-Amino-Benzoesäure 6-(1-amino-4-hydroxy-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-2-yloxy)-hexylester,

1,8-Dihydroxy-3-methyl-10H-anthracen-9-on und

1,2,5,8-Tetrahydroxy-anthrachinon.

Leitstruktur I-6:



10H-Indolo[3,2b]-chinolin

R₁ bis R₄ können sein:

- H, OH, NH₂, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten; insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R₁ und R₂, R₂ und R₃, und R₃ und R₄ können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

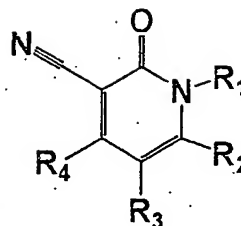
Als Beispiel dieser Gruppe wird genannt:

10-Benzyl-10H-indolo[3,2-b]chinolin-11-carboxylsäure-benzyl-ester

Gruppe II

Die Chemikalien der Gruppe II besitzen eine 2-Oxo-1,2-dihydro-pyridine-3-carbonitril-Gruppe (Leitstruktur II-1). Die meisten Substanzen zeichnen sich durch eine besondere Modifikation dieser Struktur aus. Diese Verbindung (2-Amino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazol[4,5-f]quinoline-8-carbonitril) wird in Tabelle 1 als Leitstruktur II-1 bezeichnet. Alle Strukturen der Gruppe II werden in Tabelle 1 mit Struktur, chemischer Bezeichnung, Molekulargewicht und Bruttoformel aufgeführt.

5 Leitstruktur II-1



Grundstruktur: 2-Oxo-1,2-dihydro-pyridine-3-carbonitril

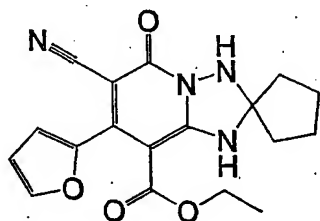
10 Die Erfindung beinhaltet Derivate der Leitstruktur II-1,

R₁, R₂, R₃ und R₄ können sein:

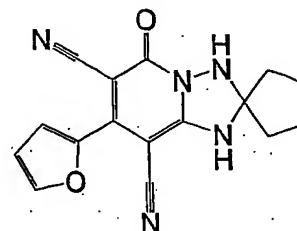
- H, OH, NH₂, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils
- 15 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in
- 20 Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- 25 - R₁ und R₂ können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

Als Beispiel sollen insbesondere die anschließend mit der Strukturformel dargestellten Verbindungen geschützt werden:

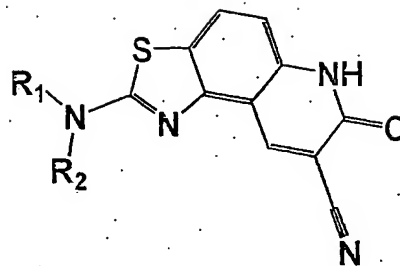
30



und



5 Leitstruktur II-2



Grundstruktur: 2-Amino-7-oxo-6,7-dihydro-
thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitril

10

Die Erfindung beinhaltet Derivate der Leitstruktur II-2,

wobei R_1 und R_2

- H, OH, NH_2 , Hal

15

- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können

- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können

- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen

20

- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein

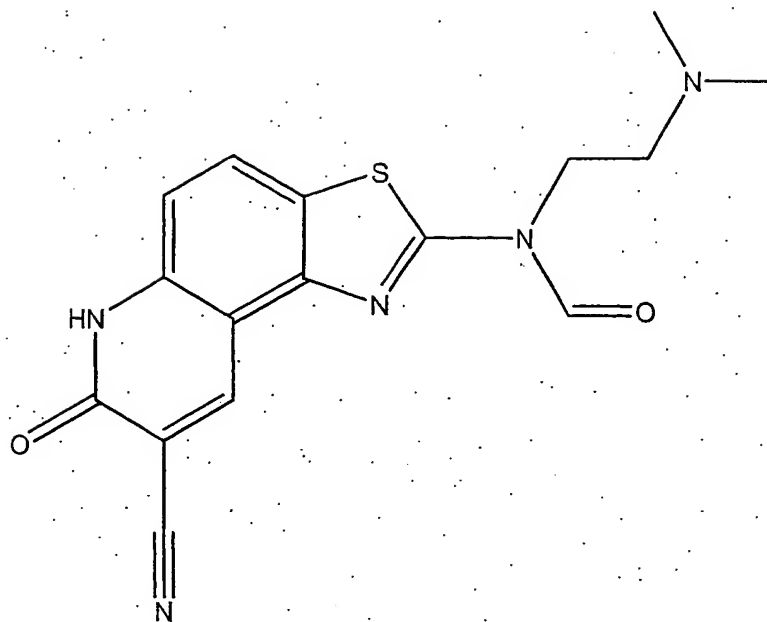
25

- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

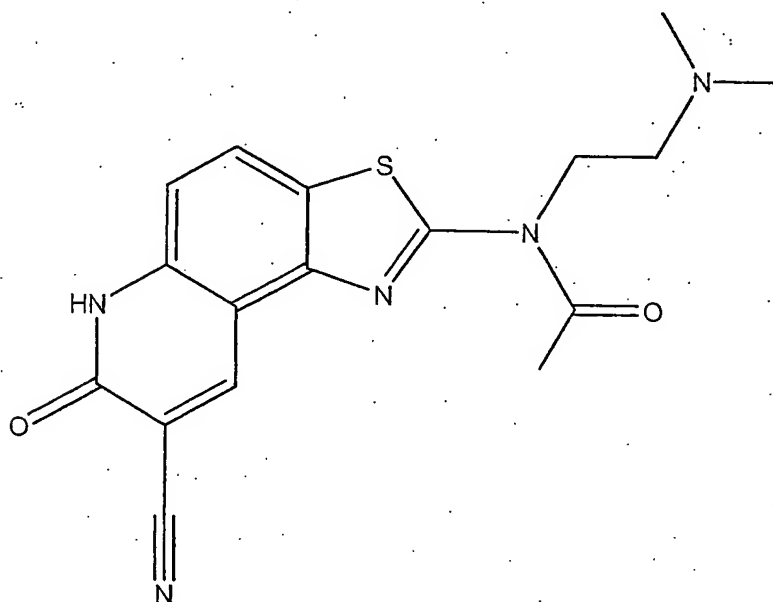
- R_1 und R_2 können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

Bevorzugte erfindungsgemäße Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzungen enthalten einen Wirkstoff mit einer Struktur der Formel II-2, wobei der Wirkstoff ausgewählt ist aus:

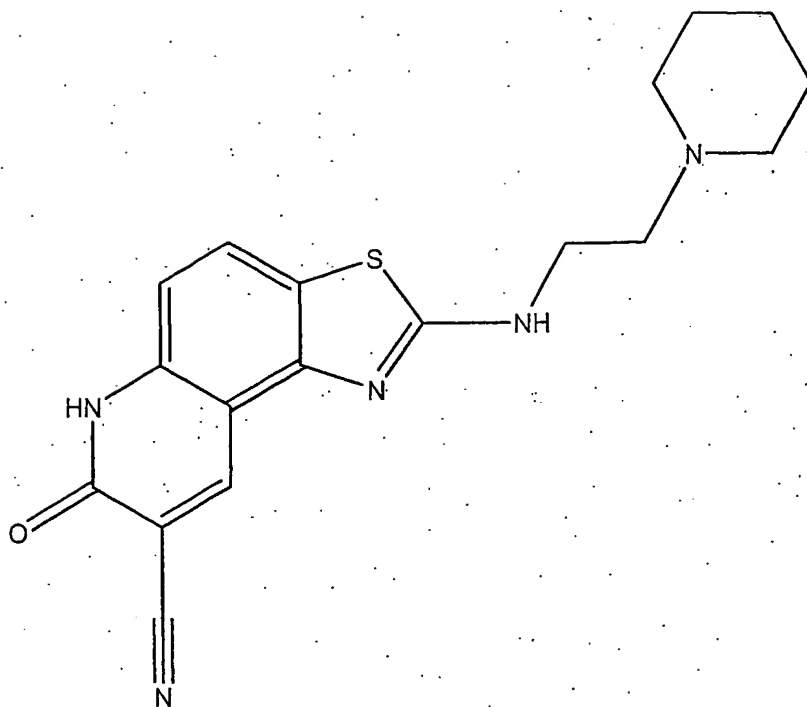
30



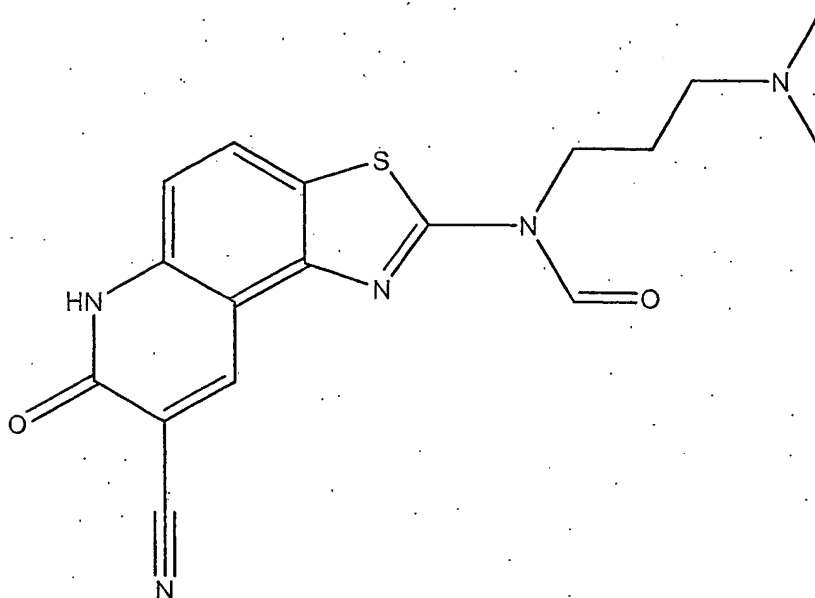
N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-*f*]quinolin-2-yl)-*N*-(2-dimethylamino-ethyl)-formamide



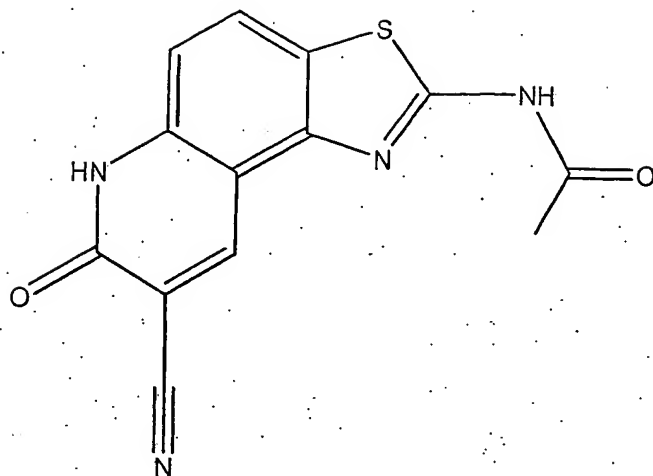
N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-*f*]quinolin-2-yl)-*N*-(2-dimethylamino-ethyl)-acetamide



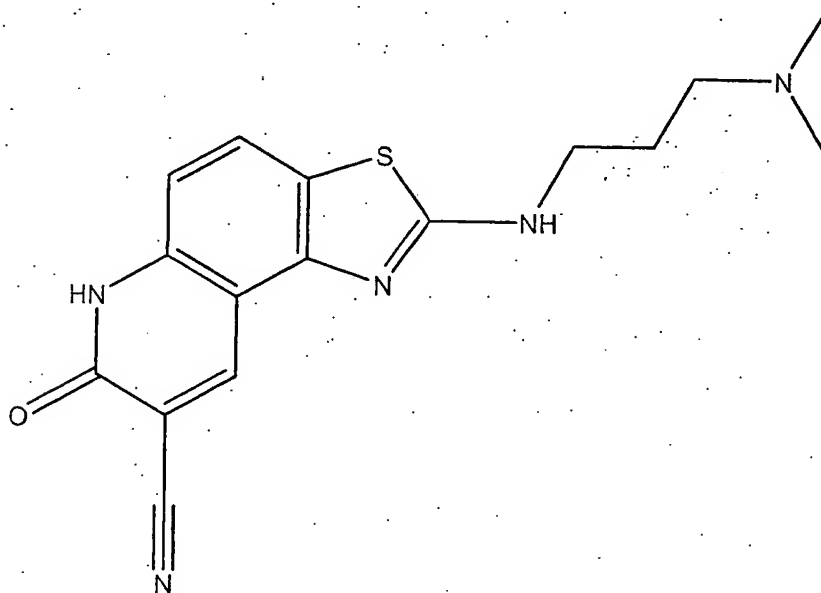
7-Oxo-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile



N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-*N*-(3-dimethylamino-propyl)-formamide

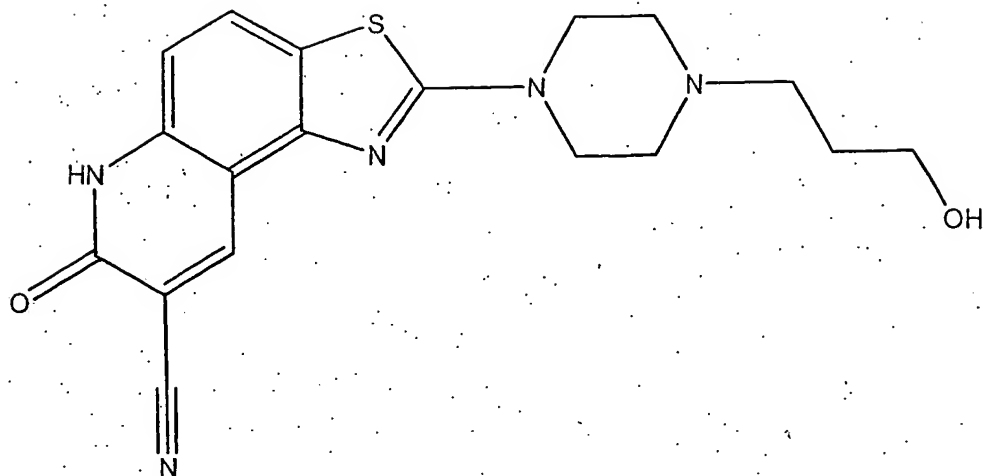


N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-*f*]quinolin-2-yl)-acetamide

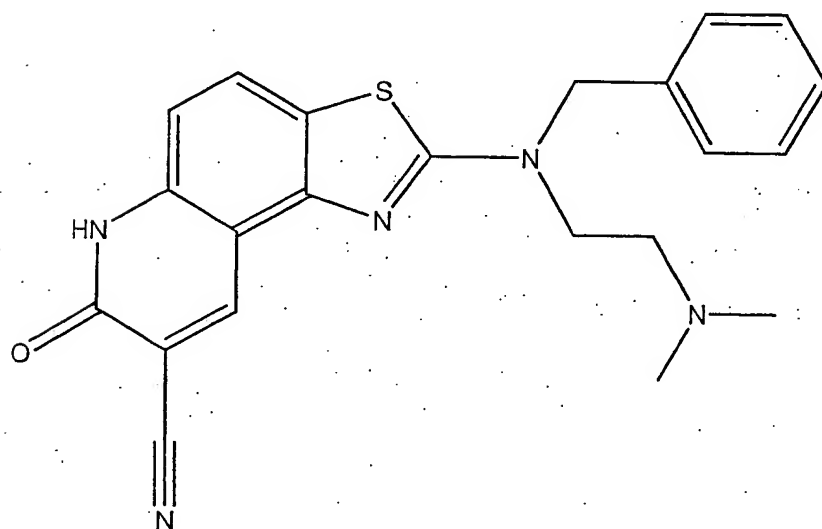


2-(3-Dimethylamino-propylamino)-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-*f*]quinoline-8-carbonitrile

•



2-[4-(3-Hydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile



2-[Benzyl-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile

Weitere erfindungsgemäße Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzungen enthalten Wirkstoffe ausgewählt aus den folgenden Derivaten:

1. N-Benzyl-N-(8-cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]chinolin-8-carbonitril
2. 2-(2-Hydroxy-ethylamino)-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]chinolin-8-carbonitril
3. N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl)-N-(3-dimethylamino-propyl)-formamid

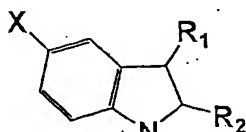
4. 2-[Benzyl-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]chinolin-8-carbonitril
5. N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-formamid
- 5 6. 7-Oxo-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-6,7-dihydrothiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril
7. N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin-2-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-acetamid
8. 2-[4-(3-Hydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril
- 10 9. 2-Ethylamino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril
10. 2-Dimethylamino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril
11. 2-Diisopropylamino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril
12. (4-Methoxy-phenylamino)-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]chinolin-8-carbonitril
- 15 13. N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin -2-yl)-acetamid
14. 2-Benzylamino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril
15. 2-(4-Methoxy-benzylamino)-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril
- 20 16. N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl)-N-(3-dimethylamino-propyl)-acetamid
17. 7-Oxo-2-(2-pyridin-2-yl-ethylamino)-6,7-dihydrothiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril

25

Gruppe III

Verbindungen der Gruppe III zeichnen sich durch das Vorkommen von einem Stickstoff- oder Sauerstoff-haltigen Heterozyklus aus. Gruppe III enthält 6 Leitstrukturen (Leitstrukturen III-1 bis III-6) (Tabelle 3).

Leitstruktur III-1:



1H-Indol

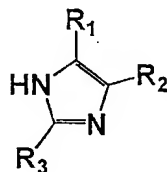
5 X kann stehen für: H, OH, NH₂, Hal

R₁ bis R₃ können sein:

- H, OH, NH₂, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils
- 10 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4
- 15 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- 20 - R₁ und R₂ sowie R₂ und R₃ können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

Leitstruktur III-2:

25 1H-Imidazol



R₁ bis R₃ können sein:

- H, OH, NH₂, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils
- 30 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können

- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R_1 und R_2 können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

10 Beispiele für die Substanzgruppe:

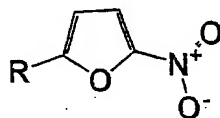
3-(4-Nitro-imidazol-1-yl)-phenylamin

2-Chloro-1H-benzoimidazol-5,6-diamin

5-(2,4-Dihydroxy-benzyliden)-2-thioxo-imidazolidin-4-on

15

Leitstruktur III-3:



2-Nitro-furan

20 R kann sein:

- H, OH, NH_2 , Hal
- Eine einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylkette, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten kann
- Eine cyclische Alkylkette mit 1 oder 2 Ringen oder eine Arylverbindung mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

30

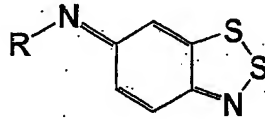
Beispiele für die Substanzgruppe:

[3-(5-Nitro-furan-2-yl)-allyliden]-thiazol-2-yl-amin

[3-(5-Nitro-furan-2-yl)-allyliden]-pyridin-2-yl-amin

5

Leitstruktur III-4:



Benzo[1,2,3]dithiazol-6-ylideneamin

10 R kann sein:

- H, OH, NH₂, Hal
- Eine einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylkette, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten kann
- Eine cyclische Alkylkette mit 1 oder 2 Ringen oder eine Arylverbindung mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

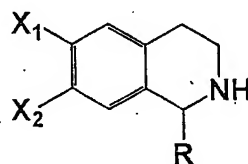
25 Beispiele für die Substanzgruppe:

N-Benzo[1,2,3]dithiazol-6-yliden-benzen-1,4-diamin

Leitstruktur III-5:

30

1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin



X₁ und X₂ können stehen für:

- H, OH, NH₂, Hal

R kann sein:

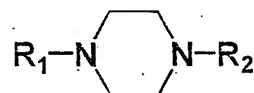
- H, OH, NH₂, Hal
- 5 - Eine einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylkette, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten kann
- Eine cyclische Alkylkette mit 1 oder 2 Ringen oder eine Arylverbindung mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- 10 - die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der
- 15 Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

Beispiel für diese Substanzgruppe:

1-(3,4-Dihydroxy-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6,7-diol

20

Leitstruktur III-6:



Piperazin

25

R₁ und R₂ können stehen für:

- H, OH, NH₂, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils
- 30 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können

- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten oder Arylgruppen, die Heteroatome wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R₁ und R₂ können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

10 Beispiel für diese Substanzgruppe:

2,4-Bis-[4-(4-methyl-thiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin

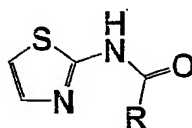
Thiophen-2-yl-acetylsäure4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenyl-ester

15 Gruppe IV

Die Verbindungen dieser Gruppe enthalten Säureamide, die kovalent an cyclische aromatische Verbindungen gebunden sind. Gruppe IV enthält insgesamt 6 Leitstrukturen (Tabelle 4).

20

Leitstruktur IV-1:



N-Thiazol-2-yl-formamid

25 R kann sein:

- H, OH, NH₂, Hal
- Eine einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylkette, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten kann
- Eine cyclische Alkylkette mit 1 oder 2 Ringen oder eine Arylverbindung mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen

30

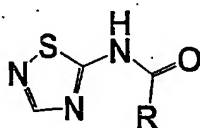
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

5

Beispiel für diese Substanzgruppe:

5-[4-(Thiazol-2-yl-carbamoyl)-phenyl]-furan-2-carboxylsäure-thiazol-2-ylamid

10 Leitstruktur IV-2:



N-[1,2,4]Thiadiazol-5-yl-formamid

15 R kann sein:

- H, OH, NH₂, Hal
- Eine einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylkette, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten kann
- Eine cyclische Alkylkette mit 1 oder 2 Ringen oder eine Arylverbindung mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

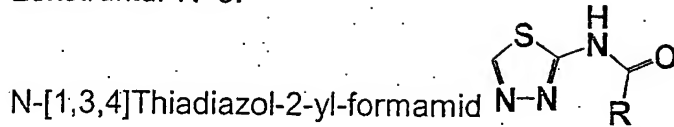
30 Beispiele für diese Substanzgruppe:

5-[3-(3-Phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-ureido]-isophthalsäure-dimethylester

4-Methyl-2-[3-(3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-ureido]-pentansäure-ethyl-ester

Carbazol-9-carboxylsäure(e-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-amid

Leitstruktur IV-3:



R kann sein:

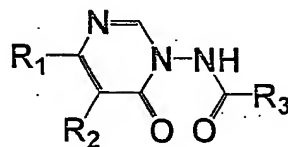
- H, OH, NH₂, Hal
- Eine einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylkette, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten kann
- Eine cyclische Alkylkette mit 1 oder 2 Ringen oder eine Arylverbindung mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

Beispiel für diese Substanzgruppe:

9,10,10-Trioxo-9,10-dihydro-10H-thioxanthen-3-carboxsäure-[1,3,4]thiadiazol-2-ylamid

Leitstruktur IV-4:

N-(6-Oxo-6H-pyrimidin-1-yl)-formamid



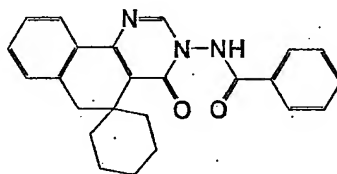
R₁ bis R₃ können sein:

- H, OH, NH₂, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können

- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R_1 und R_2 können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

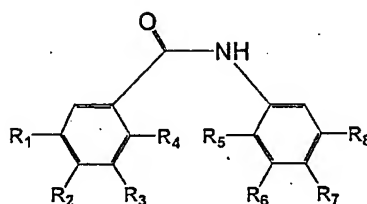
Beispiel für diese Substanzgruppe:

Da keine eindeutige Benennung dieser Substanz gefunden werden konnte, wird zur Kennzeichnung dieser Substanz die Strukturformel angegeben:



Leitstruktur IV-5:

n-Phenyl-benzamid



R_1 bis R_8 können sein:

- H, OH, NH_2 , Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können

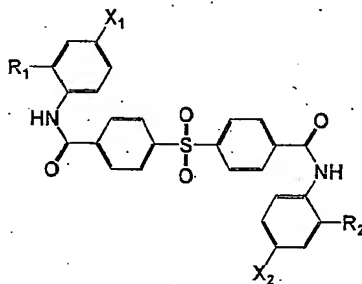
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

Anwendungsbeispiele sind:

N-[3-(3-{3-[(2-Carboxy-phenyl-1-enecarbonyl)-amino]-phenyl}-acryloyl)-phenyl]-phthalsäure,

Essigsäure 2,6-diacetoxy-4-(4-phenoxy-phenylcarbamoyl)-phenylester und
5-(4-Chloro-benzoylamino)-2,4-dihydroxy-isophthalsäure dimethylester

Leitstruktur IV-6:



X₁ und X₂ können sein:

- H, F, I, Br oder Cl, OH oder OA, SH oder SA, NH₂, NHA₁ oder NA₁A₂ oder A
- A bzw. A₁ und A₂ können dabei sein eine verzweigte, unverzweigte oder cyclische Alkylgruppe mit 1,2,3,4,5 oder 6 C-Atomen, eine aromatische Gruppe mit 3,4,5,6 oder 7 C-Atomen oder Kombinationen davon, wobei einzelne C-Atome auch durch 1,2,3 oder 4 S, N- oder O-Atome ersetzt sein können.

R₁ und R₂ können sein:

- H, OH, NH₂, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können

- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atome enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen, Acetalen, Ketalen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

Als Beispiele sind explizit zu schützen:

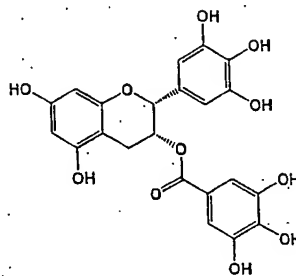
2-{4-[4-(2-Cyano-phenylcarbamoyl)-benzensulfonyl]-benzoylamino}-3-cyano-benzol
und

2-{4-[4-(2-Carboxy-4-hydroxy-phenylcarbamoyl)-benzensulfonyl]-benzoylamino}-5-hydroxy-Benzoesäure

Gruppe V

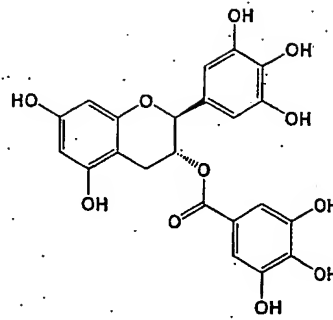
Gruppe V enthält 4 Catechine, die Inhaltsstoffe des Grünen Tees sind. Für diese Gruppe wird nur ein patentrechtlicher Schutz für die Anwendung der Substanzen und ihrer Derivate zur Diagnostik und Therapie von Chorea Huntington und weiteren Krankheiten, bei denen eine pathologische Ablagerung von Polyglutaminhaltigen Proteinen beobachtet wird, beantragt. Alle Strukturen der Gruppe V werden im Anhang, Tabelle 5 mit Struktur, chemischer Bezeichnung, Molekulargewicht und Bruttoformel aufgeführt. Es handelt sich im Einzelnen um die folgenden Strukturen und ihre Derivate:

(-)-Epigallocatechingallat (EGCG) (Formel V-1)



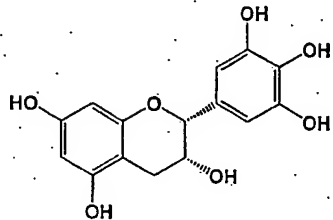
(-)-Gallocatechingallat (GCG) (Formel V-2)

5



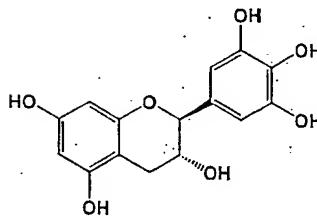
(-)-Epigallocatechin (EGC) (Formel V-3)

10



(-)-Galocatechin (GC) (Formel V-4)

20

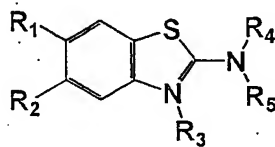


Gruppe VI

Die Chemikalien dieser Gruppe enthalten Benzothiazol-Verbindungen. Gruppe VI umfasst zwei Leitstrukturen VI-1 und VI-2 (Tabelle 6).

30

Leitstruktur VI-1:



2-Aminobenzothiazol

R₁ bis R₅ können sein:

- H, OH, NH₂, Hal

- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen, Acetalen, Ketalen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R_1 und R_2 , R_3 und R_5 , und R_4 und R_5 können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

Als explizit zu schützende Derivate der Leitstruktur VI-1 werden angeführt:

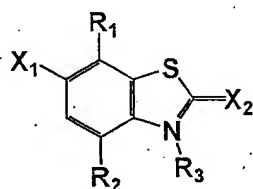
N-(6-Amino-benzothiazol-2-yl)-acetamid

(4-Benzothiazol-2-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-furan-2-yl-methanon

2-Isopropylamino-6H-thiazolo[4,5-f]chinolin-7-on und

(1,3-Dimethyl-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-ylidenemethyl)-3,6-dimethyl-2,3-dihydro-benzothiazol-2-yl)-diazin

Leitstruktur VI-2:



Benzothiazol

X_1 kann sein:

- H, F, I, Br oder Cl, OH oder OA, SH oder SA, NH_2 , NHA_1 oder NA_1A_2 oder A
- A bzw. A_1 und A_2 können dabei sein eine verzweigte, unverzweigte oder cyclische Alkylgruppe mit 1,2,3,4,5 oder 6 C-Atomen, eine aromatische Gruppe mit 1,2,3,4,5,6 oder 7 C-Atomen oder Kombinationen davon, wobei einzelne C-Atome auch durch 1,2,3 oder 4 S, N- oder O-Atome ersetzt sein können.

X_2 kann sein: O oder S

R_1 bis R_3 können sein:

- 5 - H, OH, NH_2 , Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atome enthalten können
- 10 - die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen, Acetalen, Ketalen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der
- 15 Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R_2 und R_3 können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

Beispiel für Derivate der Leitstruktur VI-2:

20 6-Methoxy-3,4,7-trimethyl-3H-benzothiazol-2-on

Derivate

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf Arzneimittel und diagnostische

25 Zusammensetzungen, die Derivate eines oder mehrerer oben genannter Wirkstoffe enthalten. Zu den Derivaten gehören insbesondere solche, die beispielsweise durch Modifikationen wie Veresterung von Hydroxylgruppen mit organischen und anorganischen Säuren, Einführung oder Austausch von Substituenten an Aromaten oder Seitenketten, Derivatisierung von Hydroxylgruppen zu Acetalen oder Ketalen; N-

30 Acetylierung zu Amiden oder Phenylcarbamaten, Einführung isosterischer oder bioisosterischer Einheiten, Synthese von Mannich-Basen oder Iminen, Einführung verzweigter Seitenketten, Transformation von Ketonen oder Aldehyden zu Schiff'schen Basen, Oximen, Acetalen, Ketalen, Enolestern, Oxazolidinen, Thiozolidinen, Ersatz von einfachen Seitenketten durch verzweigte Seitenketten und

umgekehrt, Konversion von Alkyl-Substituenten zu zyklischen Analogen oder durch Kombinationen dieser Modifikationen erhalten werden können.

5

10


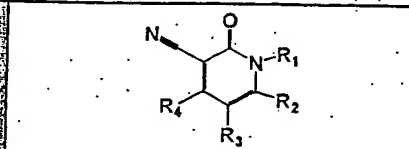
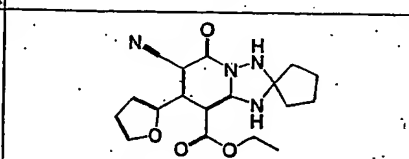
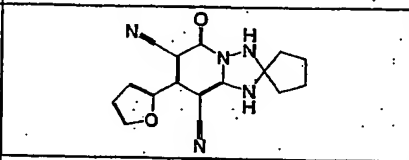

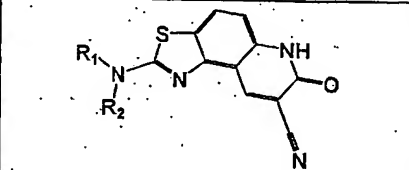
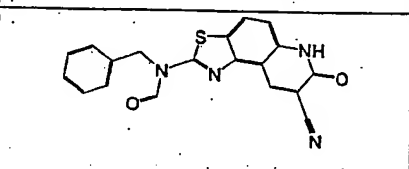
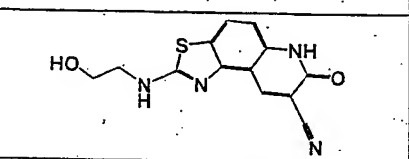
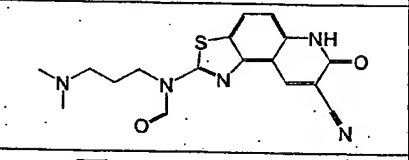
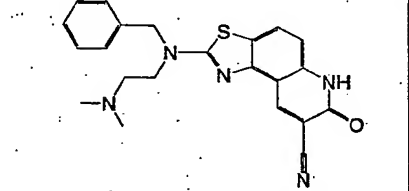
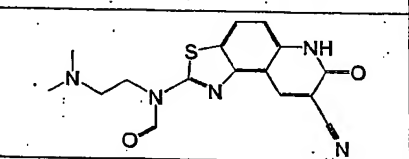
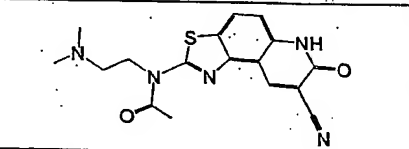
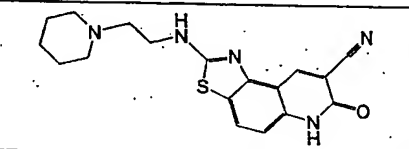
15

20

25

30

Tabelle 1: Gruppe II

EMD	No	Struktur	chemische Bezeichnung	Molgewicht	Bruttoformel
45060			Grundstruktur: 2-Oxo-1,2-dihydro-pyridine-3-carbonitril	120,1	C6H4N2O
220677	# 1		?	354,4	C18H18N4O4
208067	# 2		?	307,3	C16H13N5O2
			Grundstruktur: 2-Amino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitril	242,3	C13H6N4O2S
46618	# 3		N-Benzyl-N-(8-cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitril	360,4	C19H12N4O2S
46119	# 4		2-(2-Hydroxy-ethylamino)-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitril	286,3	C13H10N4O2S
46624	# 5		N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-N-(3-dimethylamino-propyl)-formamide	355,4	C17H17N5O2S
47659	# 6		2-[Benzyl-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitril	403,5	C22H21N5OS
46801	# 7		N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-formamide	341,4	C16H15N5O2S
46802	# 8		7-Oxo-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-6,7-dihydrothiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitril	353,4	C18H19N5OS
46832	# 9		N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-acetamide	355,4	C17H17N5O2S

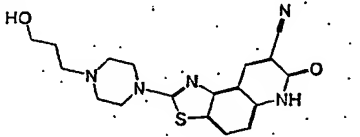
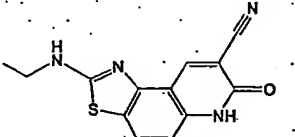
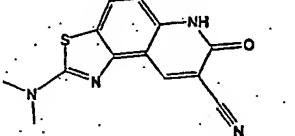
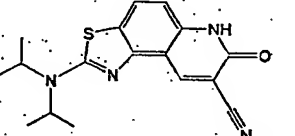
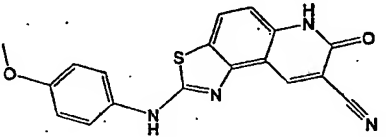
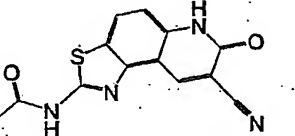
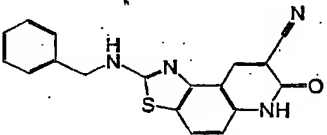
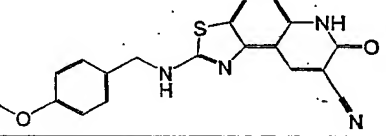
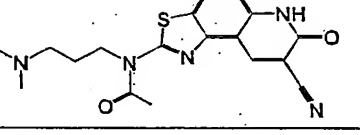
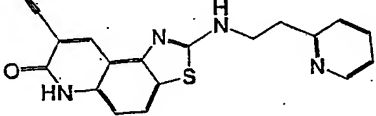
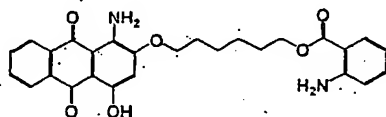
47009	# 10		2-[4-(3-Hydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile	369,4	C18H19N5O2S
44837	# 11		2-Ethylamino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile	270,3	C13H10N4OS
44841	# 12		2-Dimethylamino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile	270,3	C13H10N4OS
44843	# 13		2-Diisopropylamino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile	326,4	C17H18N4O2S
45061	# 14		(4-Methoxy-phenylamino)-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile	348,4	C18H12N4O2S
45063	# 15		N-(Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-acetamide	284,3	C13H8N4O2S
46472	# 16		2-Benzylamino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile	332,4	C18H12N4OS
46622	# 17		2-(4-Methoxy-benzylamino)-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile	362,4	C19H14N4O2S
46626	# 18		N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-N-(3-dimethylamino-propyl)-acetamide	369,4	C18H19N5O2S
46836	# 19		7-Oxo-2-(2-pyridin-2-yl-ethylamino)-6,7-dihydrothiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile	347,4	C18H13N5OS

Tabelle 2: Gruppe I

EMD	No	Struktur	chemische Bezeichnung	Molgewicht	Bruttoformel
			Grundstruktur: 1H-perimidine		
35222	# 1		2-(1H-imidazol-4-yl)-1H-perimidine	234,3	C14H10N4
35361	# 2		2-Pyridin-3-yl-1H-perimidine	245,3	C16H11N3
			Grundstruktur: 4,5-Dihydro-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-6-one		
207852	# 3		8-fluoro-1,2-dimethyl-4,5-dihydro-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-6-one	233,3	C16H16FNO
			Grundstruktur: Tetrahydrofluorene		
127707	# 4		2-Furan-2-yl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-indenol[2,3-c]pyridine-3-carboxylic acid methyl ester	295,3	C18H17NO3
			Grundstruktur: Anthracene		
171360	# 5		7-Amino-8-[2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl]-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one	362,4	C21H18N2O4
36934	# 6		7-Amino-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-6,6a,7,10,10a,12-hexahydro-5aH-5-thia-naphthacene-9-carboxylic acid amide	404,4	C18H16N2O7S
			Grundstruktur: 4a, 9a-Dihydro-anthraquinone		
79809	# 7		4-[2-(1-Amino-4-hydroxy-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-2-sulfonyl)-ethyl]-N-propyl-benzenesulfonamide	528,6	C25H24N2O7S2

79810

8



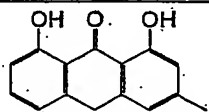
2-Amino-benzoic acid 6-(1-amino-4-hydroxy-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-2-yl-oxy)-hexyl ester

474,5

C27H26N2O8

171211

9



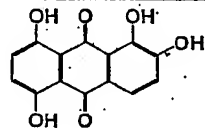
1,8-Dihydroxy-3-methyl-10H-anthracen-9-one

240,3

C15H12O3

19918

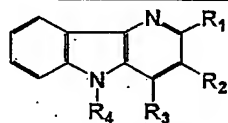
10



1,2,5,8-Tetrahydroxy-anthraquinone

272,3

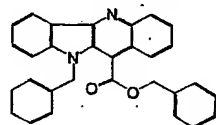
C14H8O8

Leitstruktur
an-10

Grundstruktur: 10H-Indolo[3,2-b]quinoline

84508

11



10-Benzyl-10H-indolo[3,2-b]quinoline-11-carboxylic acid benzyl ester

442,5

C30H22N2O2

Tabelle 3: Gruppe III

EMD	No	Struktur	chemische Bezeichnung	Molgewicht t	Bruttoformel
			Grundstruktur: 1H-Indole		
162201	# 1		5-(5-Fluor-1H-indol-3-ylmethylene)-3-methyl-2-thioxo-thiazolidin-4-one	308,4	C14H13FN2OS2
155938	# 2		1-(4-Hexyloxy-benzoyl)-1H-indole-2,3-dione	351,4	C21H21NO4
			Grundstruktur: 1H-Imidazole		
127211	# 3		3-(4-Nitro-imidazol-1-yl)-phenylamine	204,19	C9H8N4O2
149571	# 4		2-Chloro-1H-benzoimidazole-5,6-diamine	182,6	C7H7ClO4
148257	# 5		5-(2,4-Dihydroxy-benzylidene)-2-thioxo-imidazolidin-4-one	236,5	C10H8N2O3S
			Grundstruktur: 2-Nitro-furan		
91924	# 6		[3-(5-Nitro-furan-2-yl)-allylidene]-thiazol-2-yl-amine	249,2	C10H7N3O3S
91876	# 7		[3-(5-Nitro-furan-2-yl)-allylidene]-pyridin-2-yl-amine	243,2	C12H9N3O3
			Grundstruktur: Benzo[1,2,3]dithiazol-6-ylideneamine		
41693	# 8		N-Benzo[1,2,3]dithiazol-6-ylidene-benzene-1,4-diamine	259,3	C12H9N3S2
			Grundstruktur: 1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline		
16797	# 9		1-(3,4-Dihydroxy-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-6,7-diol	287,3	C16H17NO4

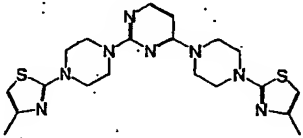
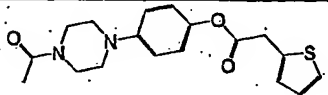
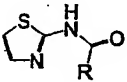
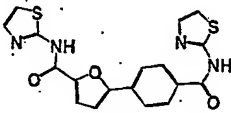
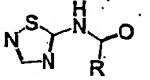
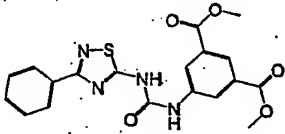
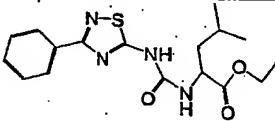
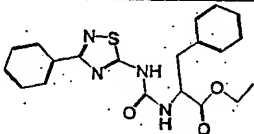
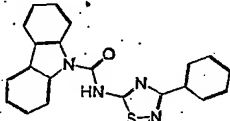
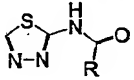
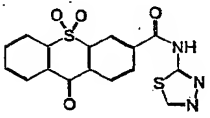
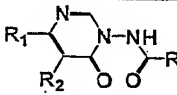
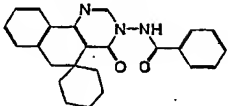
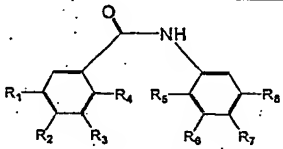
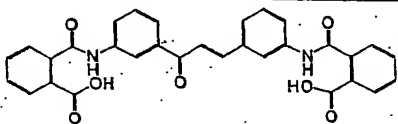
	Leitstruktur Nr. III-6	$R_1-N \text{---} \text{Piperazine} \text{---} N-R_2$	Grundstruktur: Piperazine		
24445	# 10		2,4-Bis-[4-(4-methyl-thiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidine	442,6	C ₂₀ H ₂₆ N ₈ S ₂
208031	# 11		Thiophen-2-yl-acetic acid 4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenyl ester	344,4	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃ S

Tabelle 4: Gruppe IV

Leitstrukturen L1 - L6: R ersetzbar durch Amin- bzw. Aryl-Rest oder H

EMD	No	Struktur	chemische Bezeichnung	Molgewicht	Bruttoformel
			Grundstruktur: N-Thiazol-2-yl-formamide	-	-
156140	# 1		5-[4-(Thiazol-2-ylcarbamoyl)-phenyl]-furan-2-carboxylic acid thiazol-2-ylamide	396,4	C ₁₈ H ₁₂ N ₄ O ₃ S ₂
			Grundstruktur: N-[1,2,4]Thiadiazol-5-yl-formamide	-	-
139895	# 2		5-[3-(3-Phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-ureido]-isophthalic acid dimethylester	412,2	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₅ S
139061	# 3		4-Methyl-2-[3-(3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-ureido]-pentanoic acid ethyl ester	362,4	C ₁₇ H ₂₃ N ₄ O ₂ S
139695	# 4		3-Phenyl-2-[3-(3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-ureido]-propionic acid ethyl ester	396,5	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃ S
139815	# 5		Carbazole-9-carboxylic acid (6-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-amide	370,4	C ₂₁ H ₁₄ N ₄ O ₃
			Grundstruktur: N-[1,3,4]Thiadiazol-2-yl-formamide	-	-
126117	# 6		9,10,10-Trioxo-9,10-dihydro-10λ6-thioxanthene-3-carboxylic acid [1,3,4]thiadiazol-2-ylamide	371,4	C ₁₆ H ₉ N ₃ O ₄ S ₂
			Grundstruktur: N-(6-Oxo-6H-pyrimidin-1-yl)-formamide	-	-
133081	# 7		?	385,5	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₂
			Grundstruktur: n-Phenyl-benzamide	-	-
98228	# 8		N-[3-(3-{3-[(2-Carboxy-phenyl-1-enecarbonyl)-amino]-phenyl}-acryloyl)-phenyl]-phthalamic acid	534,5	C ₃₁ H ₂₂ N ₂ O ₇

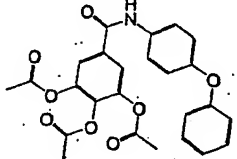
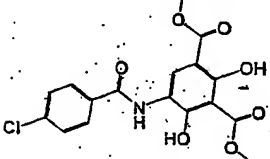
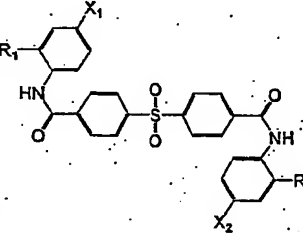
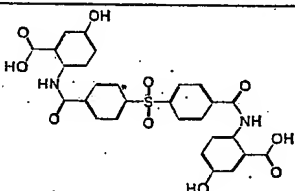
118762	# 9		Acetic acid 2,6-diacetoxy-4-(4-phenoxy-phenylcarbamoyl)-phenyl ester	463,4	C25H22NO8
18024	# 10		5-(4-Chloro-benzoylamino)-2,4-dihydroxy-isophthalic acid dimethyl ester	379	C17H14ClNO7
208123	# 11		2-[4-[4-(2-Cyano-phenylcarbamoyl)-benzenesulfonyl]-benzoylamino]-3-cyano-benzol	506,5	C28H18N4O4S
208125	# 12		2-[4-[4-(2-Carboxy-4-hydroxy-phenylcarbamoyl)-benzenesulfonyl]-benzoylamino]-5-hydroxy-benzoic acid	576,5	C28H20N2O10S

Tabelle 5: Gruppe V

Name	Struktur	chemische Bezeichnung	Molgewicht t	Bruttoformel
EGCG		(-)-Epigallocatechin gallate	454,4	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₁
GCG		(-)-Gallocatechin gallate	454,4	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₁
EGC		(-)-Epigallocatechin	306,3	C ₁₅ H ₁₄ O ₇
GC		(-)-Gallocatechin	306,3	C ₁₅ H ₁₄ O ₇

Tabelle 6: Gruppe VI (Benzothiazole)

Name	Struktur	chemische Bezeichnung	Molgewicht t	Bruttoformel
Leitstruktur VI-1		Grundstruktur: 2-Aminobenzothiazole		
390632 # 1		N-(6-Amino-benzothiazol-2-yl)-acetamide	207,3	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S
37821 # 2		(4-Benzothiazol-2-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-furan-2-yl-methanone	327,4	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ S
46269 # 3		2-Isopropylamino-6H-thiazolo[4,5-f]quinolin-7-one	259,3	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₂ S
124918 # 4		(1,3-Dimethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-ylidenemethyl)-3,6-dimethyl-2,3-dihydro-benzothiazol-2-yl-diazeno	351,5	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ S

<div data-bbox="250 247 337 298" data-label="Text"> Leitstruktur für VI-2 </div>	<div data-bbox="461 205 646 331" data-label="Chemical-Block"> </div>	<div data-bbox="753 260 966 285" data-label="Text"> Grundstruktur: Benzothiazole </div>		
<div data-bbox="168 394 228 420" data-label="Text"> 478931 </div> <div data-bbox="282 394 310 420" data-label="Text"> # 5 </div>	<div data-bbox="467 352 618 457" data-label="Chemical-Block"> </div>	<div data-bbox="753 386 966 432" data-label="Text"> 6-Methoxy-3,4,7-trimethyl-3H-benzothiazol-2-one </div>	<div data-bbox="992 394 1039 420" data-label="Text"> 223,3 </div>	<div data-bbox="1089 394 1201 420" data-label="Text"> C11H13NO2S </div>

Die Figuren zeigen:

5

Figur 1: Einfluß von 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one *in vitro* auf die Aggregation von mutantern Huntingtin und Amyloid β .

10 **Figur 2:** Untersuchung der Effekte von 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one im Zellkulturmodell von Chorea Huntington.

Figur 3: Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A β ₁₋₄₂ (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

15

Figur 4: Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A β ₁₋₄₂ (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

20

Figur 5: Inhibition der Toxizität von extrazellulärem Wildtyp-A β ₁₋₄₂ durch die Substanzen in Säugerzellen (neuronal differenzierte PC12-Zellen; Nachweis über MTT-Test (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

25

Figur 6: Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 7: Inhibition der Amyloidfibrillenbildung von Huntingtin (Exon-1) (Elektronenmikroskopie)

30

Figur 8: Inhibition der Aggregation von Ataxin-3 in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 9: Inhibition der Aggregation von Huntingtin in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 10: Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A β ₁₋₄₂ (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 11: Inhibition der Aggregation von Huntingtin in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 12: Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A β ₁₋₄₂ (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 13: Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A β ₁₋₄₂ (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 14: Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A β ₁₋₄₂ (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 15: Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A β ₁₋₄₂ (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 16: Bindung an Amyloid-beta-Aggregate, die sich auf einer Cellulose-Azetat-Membran befinden.

Figur 17: Inhibition der Toxizität von extrazellulärem Wildtyp-A β ₁₋₄₂ durch die Substanzen in Säugerzellen (neuronal differenzierte PC12-Zellen: Nachweis über MTT-Test (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 18: Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 19: Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 20: Inhibition der Aggregation von Ataxin-3 in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 21: Inhibition der Aggregation von Huntingtin in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 22: Inhibition der Aggregation von Huntingtin in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 23: Inhibition der Aggregation von Huntingtin in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 24: Inhibition der Aggregation von Huntingtin in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 25: Inhibition der Aggregation von mutiertem Huntingtin (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 26: Inhibition der Aggregation von alpha-Synuclein (Darstellung der Amyloidfibrillen mittels Elektronenmikroskopie)

Figur 27: Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 28: Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 29: Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 30: Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 31: Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 32: Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) in Säugerzellen
(Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 33: Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) in Säugerzellen
(Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 34: Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) in Säugerzellen
(Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 35: Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) in Säugerzellen
(Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Figur 36: Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) in Säugerzellen
(Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

5 Material und Methoden

Für die *in vitro*-Untersuchungen wurde zunächst der aggregationshemmende Effekt der Verbindungen auf mutantes Huntingtin mit Hilfe des GST-Fusionsproteins GST-HDQ51 untersucht. Wie in den von Heiser *et al.* (2002) beschriebenen Versuchen
 10 wurde das Protein für Aggregationsversuche eingesetzt, zu denen entweder nur Lösungsmittel oder auch die jeweilige Chemikalie dazugegeben wurde. Aliquots dieser Ansätze wurden mit Hilfe des Membranfiltertests und der Elektronenmikroskopie untersucht. Durch eine der beiden oder auch beide Methoden konnte ein aggregationshemmender Effekt der aufgeführten Verbindungen
 15 nachgewiesen werden.

Analog dazu wurden die Verbindungen auch in Aggregationsassays mit dem Amyloid β -Peptid A β_{1-42} (E22Q), welches eine besonders rasch aggregierende Variante von Amyloid β ist, sowie mit nicht mutiertem (Wildtyp) A β_{1-42} untersucht. Dazu wurde das
 20 Peptid in einer Konzentration von 15 μ M in einem Phosphat-Puffer mit einem physiologischen pH-Wert von 7,4 für 42 h bei 37°C inkubiert und anschließend Aliquots ebenfalls mit Hilfe der Membranfiltermethode (Abbildung) oder der Elektronenmikroskopie (Abbildungen) untersucht. Diese Versuche zeigten, daß die aufgeführten Verbindungen auch die Aggregation des Amyloid β -Peptids *in vitro*
 25 effektiv hemmen. Um zu prüfen, ob die Verbindungen in der Lage sind, die durch Amyloid-beta verursachte Toxizität zu reduzieren, wurden Messungen der Zellviabilität an neuronal differenzierten PC12-Zellen durchgeführt, zu denen Beta-Amyloid sowie die zu testenden Substanzen extrazellulär gegeben wurden. Nach 48 h wurde die Viabilität der Zellen (entspricht in etwa der Zahl vitaler Zellen) gemessen.

30

Die Verbindungen wurden anschließend in mehreren Zellkulturmodellen für Polyglutaminkrankheiten, u.a. Chorea Huntington, getestet. Dazu wurden COS1-Zellen transient mit dem bereits zuvor beschriebenen Plasmid pTL1-CAG51 (Sittler, A., Walter, S., Wedemeyer, N., Hasenbank, R., Scherzinger, E., Eickhoff, H., Bates,

- G.P., Lehrach, H. and Wanker, E.E. (1998) *Mol Cell* 2, 427-36) transient transfiziert und 44 h in Gegenwart von Lösungsmittel oder der Chemikalien kultiviert. Anschließend erfolgte die Bestimmung der Aggregatmenge mit Hilfe des Membranfiltertests wie von Heiser *et al.* (2002) beschrieben. Die beschriebenen Verbindungen zeigten auch im Zellkulturmodell einen aggregationshemmenden Einfluß (Abbildungen), ohne jedoch bei den verwendeten Konzentrationen toxisch zu wirken. Letzteres ließ sich aus der Gesamtproteinmenge im Zelllysate ableiten (Abbildung 2B), welche mit Hilfe von Zellextrakten bestimmt wurde.
- 10 Zusätzlich wurde in diesem Zellkulturmodell für Chorea Huntington überprüft, ob die untersuchten Substanzen eine Zellschädigung durch Einleitung apoptotischer Vorgänge hervorrufen kann. Dazu wurde die Aktivität von zwei Caspasen (Caspasen-3/-7) nach Zusatz eines fluorogenen Substrates fluorometrisch bestimmt. Die Messungen zeigten, dass die Verbindungen günstige Auswirkungen auf die
- 15 Aktivierung von Caspasen bewirkten (Abbildungen).

Für einige Verbindungen konnte ein positiver Effekt in einem weiteren Zellkulturmodell für Chorea Huntington und in einem Zellkulturmodell für die Spinozerebelläre Ataxie (Typ 3) festgestellt werden. Um Substanzen zu isolieren, die

20 die Ataxin-3-Aggregation inhibieren, wurde ein Testsystem entwickelt, das auf der Aggregation von einem N-terminalen Ataxin-3-Deletionskonstrukt (aa 221-360) mit 71 Glutaminen in COS-1-Zellen beruht. Die Zellen wurden mit dem Ataxin-3-Expressionskonstrukt transient transfiziert und in 96-Loch-Platten unter Zugabe von Substanz bei 37°C im Brutschrank inkubiert. Nach 40 h wurden die Zellen geerntet

25 und lysiert. Die Lysate wurden in Gegenwart von 2% SDS denaturiert und mit der Filtrationsmethode analysiert.

Um die hemmende Wirkung der Substanzen auf die Aggregation von alpha-Synuclein zu detektieren, wurde die Bildung von Amyloid-Fibrillen mit Hilfe der

30 Elektronenmikroskopie verfolgt. Dazu wurde das Wildtyp-Protein oder eine Mutante (A53T) verwendet.

Beispiel 2

Formel I-1

- 5 Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A β ₁₋₄₂ (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch 2-(1H-Imidazol-4-yl)-1H-perimidine, 1-Ethyl-1H-perimidine, 2-Pyridin-3-yl-1H-perimidine und 2-p-Tolyl-1H-perimidine (siehe Figur 3).
- 10 Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A β ₁₋₄₂ (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch 1,2-Dimethyl-1H-perimidine, 4-(1H-Perimidin-2-yl)-benzonitrile, 1H,3H-Perimidine-2-thione und 3-(1H-Perimidin-2-yl)-phenylamine (siehe Figur 4).
- 15 Inhibition der Toxizität von extrazellulärem Wildtyp-A β ₁₋₄₂ durch 3-(1H-Perimidin-2-yl)-phenylamine in Säugerzellen (neuronal differenzierte PC12-Zellen): Nachweis über MTT-Test (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) (siehe Figur 5).
- 20 Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch (1-Methyl-1H-perimidin-2-yl)-methanol (siehe Figur 6).
- Inhibition der Amyloidfibrillenbildung von Huntingtin (Exon-1)
- 25 (Elektronenmikroskopie) durch 2-Pyridin-4-yl-2,3-dihydro-1H-perimidine (siehe Figur 7).

Beispiel 3

30

Formel I-2:

- Inhibition der Aggregation von Ataxin-3 in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch 8-Fluoro-1,2-dimethyl-
- 35 4,5-dihydro-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-6-one (siehe Figur 8).

Inhibition der Aggregation von Huntingtin in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch 8-Fluoro-1,2-dimethyl-4,5-dihydro-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-6-one (siehe Figur 9).

5

Beispiel 4

Formel I-3:

10 Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A β ₁₋₄₂ (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch 2-Furan-2-yl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-indenol[2,3-c]pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (siehe Figur 10).

15 Beispiel 5

Formel I-4:

20 Inhibition der Aggregation von Huntingtin in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch 3H-Phenoxazine, Phenoxazin-3-one, 7-Amino-1,9-Dimethyl-phenoxazin-3-one, Beta-amino-Orcein, Alpha-amino-Orcein und Alpha-hydroxy-Orcein (siehe Figur 11).

25 Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A β ₁₋₄₂ (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch 1,9-Dimethyl-phenoxazin-3-one (siehe Figur 12).

30 Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A β ₁₋₄₂ (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch 7-Hydroxy-1,9-Dimethyl-phenoxazin-3-one (siehe Figur 13).

Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A β ₁₋₄₂ (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch Alpha-amino-Orcein (siehe Figur 14).

35

Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A β ₁₋₄₂ (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch Beta-hydroxy-Orcein (siehe Figur 15).

- 5 Die folgenden – farbigen - Substanzen binden direkt an Amyloid-beta-Fibrillen (s. Figur 16: Amyloid-beta-Aggregate, die sich auf einer Cellulose-Azetat-Membran befinden):

Alpha-amino-Orcein, Alpha-hydroxy-Orcein, Alpha-amino-Orceimine, Beta-hydroxy-Orcein, Beta-amino-Orcein, Beta-amino-Orceimine, Gamma-amino-Orcein, Gamma-
10 hydroxy-Orcein, Gamma-amino-Orceimine, Phenoxazin, Phenoxazon (siehe Figur 16).

- Inhibition der Toxizität von extrazellulärem Wildtyp-A β ₁₋₄₂ durch die Substanzen in Säugerzellen (neuronal differenzierte PC12-Zellen: Nachweis über MTT-Test
15 (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch Alpha-amino-Orcein (siehe Figur 17).

Beispiel 6

20 In diesem Beispiel werden die Verbindung 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one (im Figur 1 auch als # 6 bezeichnet) und ihre Effekte auf die Aggregation des Huntingtin-Proteins und des Amyloid β -Peptids *in vitro* sowie ihre Effekte im Zellkulturmodell für Chorea Huntington angeführt.

25 Für die *in vitro*-Untersuchungen wurde zunächst der aggregationshemmende Effekt von 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one auf mutant β s Huntingtin mit Hilfe des GST-Fusionsprotein GST-HDQ51 untersucht. Wie in den von Heiser *et al.* (2002) beschriebenen Versuchen wurde das Protein für
30 Aggregationsversuche eingesetzt, zu denen entweder nur Solvent oder auch 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one dazugegeben wurde. Aliquots dieser Ansätze wurden mit Hilfe des Membranfiltertests (Abbildung 1B) und der Elektronenmikroskopie (Abbildung 1E und 1F) untersucht. Durch beide Methoden konnte ein aggregationshemmender Effekt

von 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one nachgewiesen werden.

Analog dazu wurde die Verbindung auch in Aggregationsassays mit dem Amyloid β -Peptid A β 1-42[E22Q], welches eine besonders rasch aggregierende Variante des Amyloid β -Peptids ist, untersucht. Dazu wurde das Peptid in einer Konzentration von 15 μ M in einem Phosphat-Puffer mit einem physiologischen pH-Wert von 7,4 für 42 h bei 37°C inkubiert und anschließend Aliquots ebenfalls mit Hilfe der Membranfiltermethode (Abbildung 1A) oder der Elektronenmikroskopie (Abbildungen 1C und 1D) untersucht. Diese Versuche zeigten, daß 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one auch die Aggregation des Amyloid β -Peptids *in vitro* effektiv hemmt.

7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one wurde anschließend in einem Zellkulturmodell für Chorea Huntington getestet. Dazu wurden COS1-Zellen transient mit dem bereits früher beschriebenen Plasmid pTL1-CAG51 (Sittler, A., Walter, S., Wedemeyer, N., Hasenbank, R., Scherzinger, E., Eickhoff, H., Bates, G.P., Lehrach, H. and Wanker, E.E. (1998) *Mol Cell* 2, 427-36) transient transfiziert und 40-44 h in Gegenwart von Lösungsmittel oder 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one kultiviert. Anschließend erfolgte die Bestimmung der Aggregatmenge mit Hilfe des Membranfiltertests wie von Heiser *et al.* (2002) beschrieben. 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one zeigte auch im Zellkulturmodell einen aggregationshemmenden Einfluß (Abbildung 2A), ohne jedoch toxisch zu wirken. Letzteres ließ sich aus der Gesamtproteinmenge ableiten (Abbildung 2B), welche mit Hilfe von Zellextrakten bestimmt wurde.

Zusätzlich wurde in diesem Zellkulturmodell für Chorea Huntington überprüft, ob die 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one eine Zellschädigung durch Einleitung apoptotischer Vorgänge hervorrufen kann. Dazu wurde die Aktivität von zwei Caspasen (Caspasen 3 und 7) nach Zusatz eines fluorogenen Substrates fluorometrisch bestimmt. Die Messungen zeigten, daß durch die Kultivierung in Gegenwart von 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one nicht zellschädigend, sondern im Gegensatz dazu sogar

ausgesprochen günstige Auswirkungen auf die Zellen besaß, da deren Caspase-Aktivität herabgesetzt wurde (Abbildung 2C).

Diese Beobachtung ergänzt die Beobachtung, daß unter der Einwirkung 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one der Gesamtproteingehalt um annähernd 20 % erhöht wurde, was sich im Sinne eines vermehrten Zellwachstums deuten läßt.

Die hier exemplarisch für 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one vorgestellten Untersuchungen wurden entsprechend auch für die anderen Verbindungen durchgeführt. Für einige Verbindungen konnte ein positiver Effekt in einem weiteren Zellkulturmodell für Chorea Huntington und in einem Zellkulturmodell für die Spinozerebelläre Ataxie (Typ 3) festgestellt werden.

Die hier exemplarisch für 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one vorgestellten Untersuchungen wurden entsprechend auch für die anderen Verbindungen durchgeführt (siehe oben- und untenstehende weitere Beispiele). Für einige Verbindungen konnte ein positiver Effekt in einem weiteren Zellkulturmodell für Chorea Huntington und einem Zellkulturmodell für die Spinozerebelläre Ataxie (Typ 3) festgestellt werden.

Beispiel 7

Formel I-5:

Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch Dihydroxyanthrachinon (Danthron) (siehe Figur 18).

Beispiel 8

Formel I-9:

Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch Chrysarobin (siehe Figur 19).

5

Beispiel 9

Formel II-2:

10 Die Verbindungen wurden zusätzlich in einer stabil transfizierten PC12 Zell-Linie getestet. Diese Zelllinie wurde mit einem Ecdysone-induzierbarem Plasmid transfiziert, welches N-terminal mit GFP markiertes Huntingtin-Exon1 mit 103 Glutaminen (Htt103Q-EGFP) codiert. Die Htt103Q-EGFP Expression wurde mit Muristerone induziert und die Zellen anschließend für 44 h in Gegenwart von
15 Lösungsmittel oder der Chemikalien kultiviert. Anschließend erfolgte die Bestimmung der Aggregatmenge mit Hilfe des Membranfiltertests wie von Heiser *et al.* (2002) beschrieben. Ausserdem erfolgte die Bestimmung der Aggregatmenge mit Hilfe von Fluoreszenzmessung (Daten nicht gezeigt). Die beschriebenen Verbindungen zeigten im Zellkulturmodell einen aggregationshemmenden Einfluß (Abbildungen),
20 ohne jedoch bei den verwendeten Konzentrationen toxisch zu wirken. Letzteres ließ sich aus der Gesamtproteinmenge im Zelllysate ableiten (Abbildung 2B), welche mit Hilfe von Zellextrakten bestimmt wurde.

25 Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch 2-Amino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile (siehe Figur 27), 2-(3-Dimethylamino-propylamino)-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile (siehe Figur 28), N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-N-(3-dimethylamino-propyl)-formamide (siehe Figur 29), N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-acetamide (siehe Figur 30), N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-formamide (siehe Figur 31), N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-acetamide (siehe Figur 32), 7-Oxo-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile (siehe Figur 33), 2-[4-(3-Hydroxy-propyl)-
35

piperazin-1-yl]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile (siehe Figur 34), 2-[Benzyl-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile (siehe Figur 35) und 2-[(2-Diethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile (siehe Figur 36).

5

Beispiel 10

Formel III-6:

10

Inhibition der Aggregation von Ataxin-3 in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch Thiophen-2-yl-acetic acid 4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenyl ester (siehe Figur 20).

15 Inhibition der Aggregation von Huntingtin in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch Thiophen-2-yl-acetic acid 4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenyl ester (siehe Figur 21).

20 Beispiel 11

Formel IV-1:

25 Inhibition der Aggregation von Huntingtin in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch 5-[4-(Thiazol-2-ylcarbamoyl)-phenyl]-furan-2-carboxylicacid thiazol-2-ylamide (siehe Figur 22).

Beispiel 12

30

Formel IV-2

Inhibition der Aggregation von Huntingtin in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch 4-Methyl-2-[3-(3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-ureido]-pentanoic acid ethyl ester (siehe Figur 23).

5 Inhibition der Aggregation von Huntingtin in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch 4-Methyl-2-(3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-pentanoic acid ethyl ester (siehe Figur 24).

10

Beispiel 13

Formel V-1 bis V-4:

15 Inhibition der Aggregation von mutiertem Huntingtin (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch EGCG (Epigallocatechingallat), GCG (Gallocatechingallat), GC (Gallocatechin) und EGC (Epigallocatechin) (siehe Figur 25).

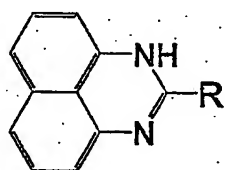
20 Inhibition der Aggregation von alpha-Synuclein (Darstellung der Amyloidfibrillen mittels Elektronenmikroskopie) durch EGCG (Epigallocatechingallat), GCG (Gallocatechingallat), GC (Gallocatechin) und EGC (Epigallocatechin) (siehe Figur 26).

25

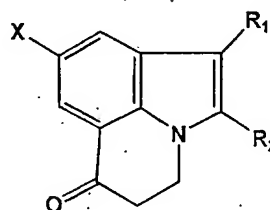
Ansprüche

1. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung enthaltend einen oder mehrere Wirkstoffe, wobei der eine oder die mehreren Wirkstoffe ausgewählt ist/sind aus einer Gruppe bestehend aus:

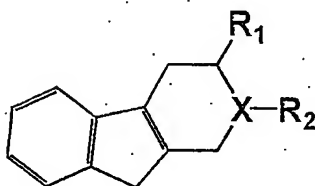
(a) Wirkstoffen mit einer Struktur der Formel I-1 bis I-9



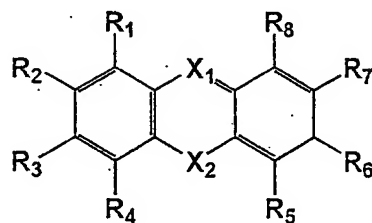
Formel I-1



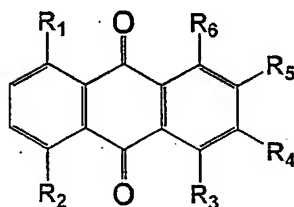
Formel I-2



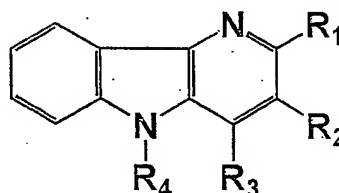
Formel I-3



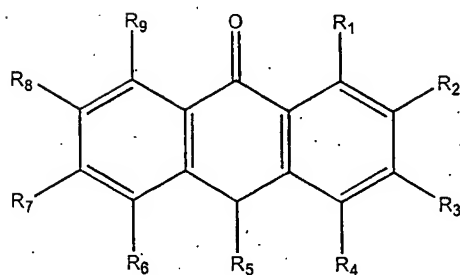
Formel I-4



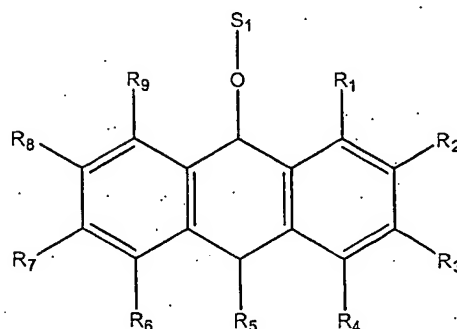
Formel I-5



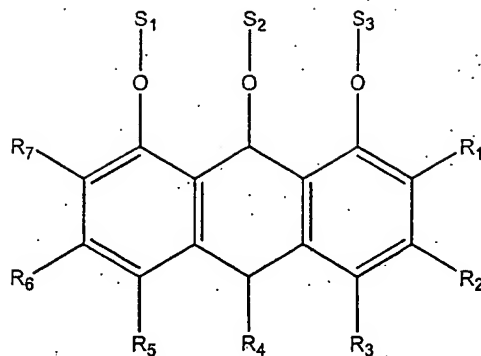
Formel I-6



Formel I-7



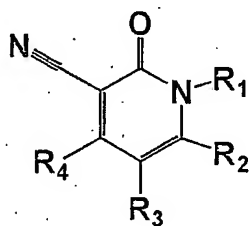
Formel I-8



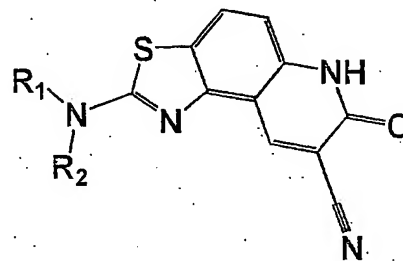
Formel I-9

5 wobei X in Formel I-2 und I-3 H, OH, NH₂ oder ein Halogenatom ist und X₁ und X₂ in Formel I-4 beliebige Heteroatome sind;

(b) Wirkstoffen mit einer Struktur der Formel II-1 oder II-2

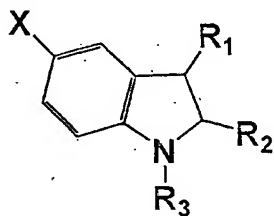


Formel II-1

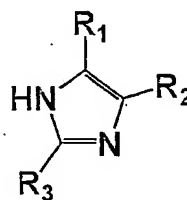


Formel II-2

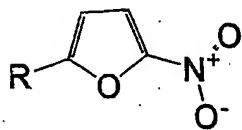
10 (c) Wirkstoffen mit einer Struktur der Formel III-1 bis III-6



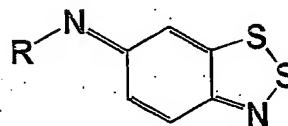
Formel III-1



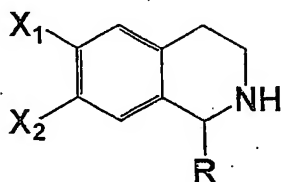
Formel III-2



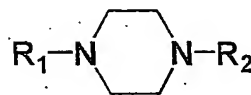
Formel III-3



Formel III-4



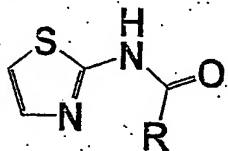
Formel III-5



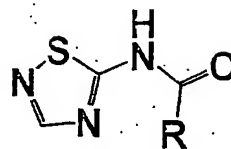
Formel III-6

wobei X in Formel III-1 und X_1 und X_2 in der Formel III-5 H, OH, NH_2 oder ein Halogenatom sind;

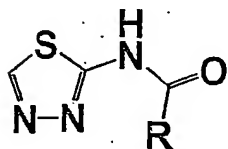
(d) Wirkstoffen mit einer Struktur der Formel IV-1 bis IV-6



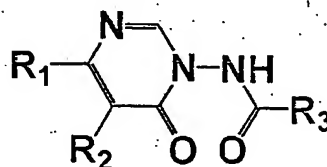
Formel IV-1



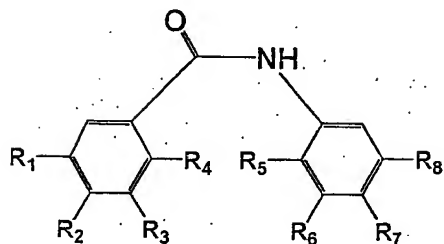
Formel IV-2



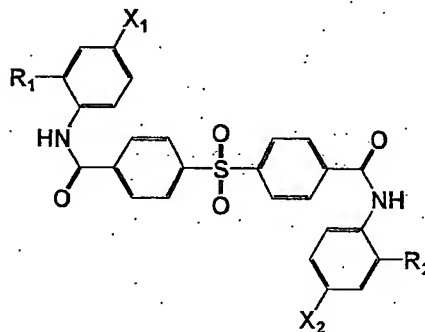
Formel IV-3



Formel IV-4



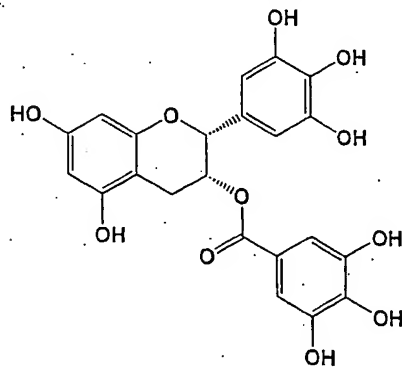
Formel IV-5



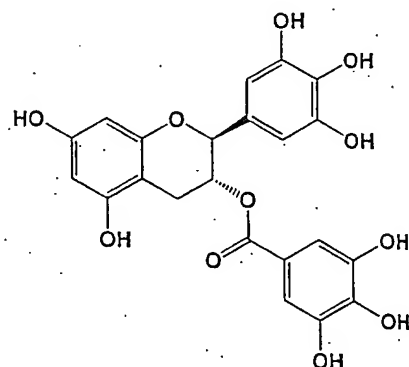
Formel IV-6

X_1 und X_2 in Formel IV-6 ausgewählt sind aus H, F, I, Br oder Cl, OH oder OA, SH oder SA, NH_2 , NHA_1 oder NA_1A_2 oder A und wobei A bzw. A_1 und A_2 eine verzweigte, unverzweigte oder cyclische Alkyl- oder Heteroalkylgruppe mit bis zu 7 C-Atomen ist/sind;

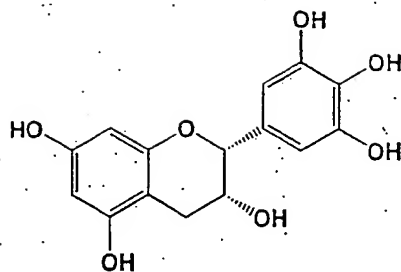
(e) Wirkstoffen mit einer Struktur der Formel V-1 bis V-4



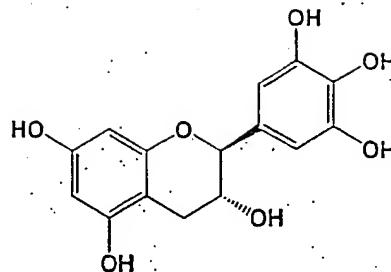
Formel V-1



Formel V-2

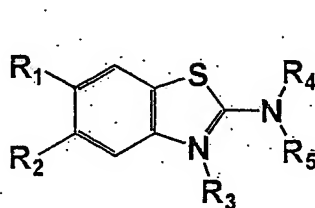


Formel V-3

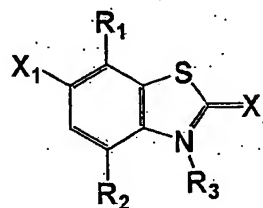


Formel V-4

(f) Wirkstoffen mit einer Struktur der Formel VI-1 oder VI-2



Formel VI-1



Formel VI-2

wobei R_1 bis R_9 und S_1 bis S_3 ausgewählt sind aus

- (i) H, OH, NH_2 oder einem Halogenatom;
- (ii) einfach oder mehrfach verzweigten oder unverzweigten Alkyl- oder Heteroalkylresten mit ein oder zwei Ringen und bis zu 10 C-Atomen;
- (iii) cyclischen Alkyl- oder Heteroalkylresten mit 1 oder 2 Ringen oder Aryl- oder Heteroarylresten mit jeweils bis zu 10 C-Atomen.

2. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die Halogenatome ausgewählt sind aus einer Gruppe bestehend aus I, Cl, Br oder F.

3. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Alkyl-, Heteroalkyl-, Aryl- oder Heteroarylreste jeweils 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome enthalten.

4. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Heteroatome ausgewählt sind aus einer Gruppe bestehend aus N, O, oder S.

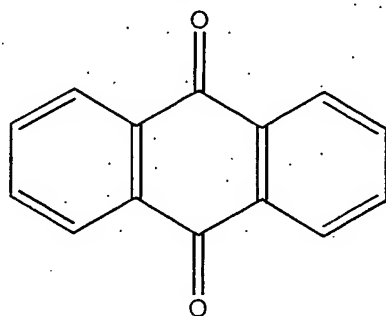
5. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Alkyl-, Heteroalkyl-, Aryl- oder Heteroarylreste

jeweils 1, 2, 3 oder 4 Substituenten enthalten.

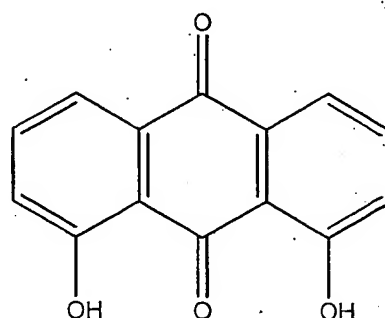
6. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach Anspruch 5, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus einer Gruppe bestehend aus Cl, F, Br oder I..

7. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei R_1 und R_2 , R_2 und R_3 , R_3 und R_4 , R_4 und R_5 , R_5 und R_6 , R_6 und R_7 , R_7 und R_8 und/oder R_8 und R_9 über weitere Atome verbrückt sind.

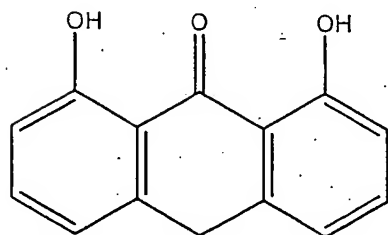
8. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei der Wirkstoff mit einer Struktur der Formel I-5 oder I-7 ausgewählt ist aus:



Anthrachinon

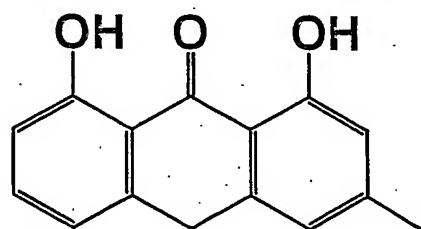


1,8-Dihydroxy-anthrachinon (Danthron)



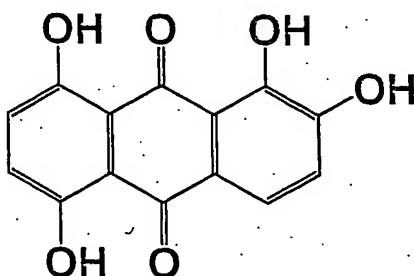
1,8-Dihydroxy-10H-anthracen-9-on

(Dithranol/ Anthralin)

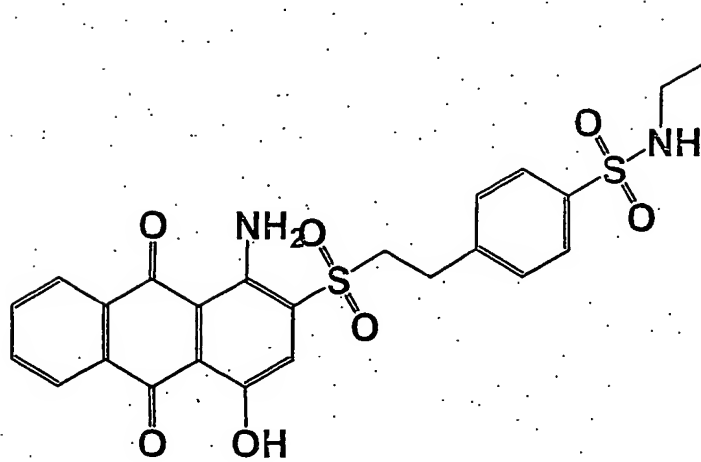


1,8-Dihydroxy-3-methyl-10H-anthracen-9-on

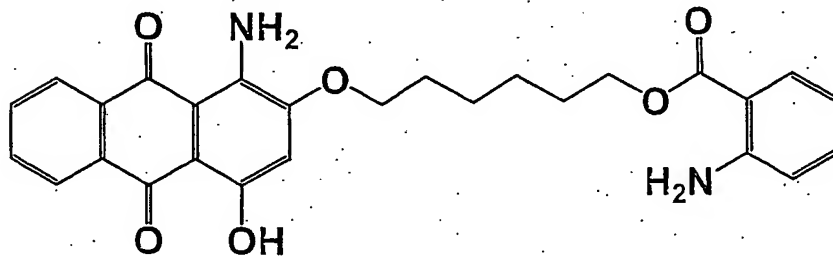
(Chrysarobin)



1,2,5,8-Tetrahydroxy-anthrachinon

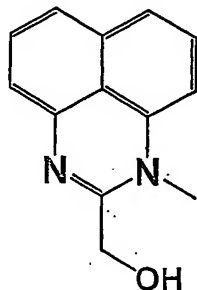


4-[2-(1-Amino-4-hydroxy-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-2-sulfonyl)-ethyl]-
N-propyl-benzensulfonamid

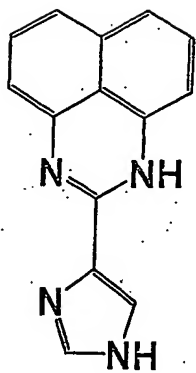


2-Amino-benzosäure-6-(1-amino-4-hydroxy-9,10-dioxo-9,10-dihydro-
anthracen-2-yloxy)-hexyl-ester

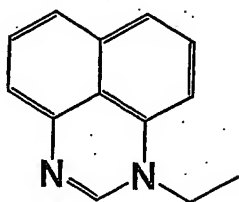
9. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei der Wirkstoff mit einer Struktur der Formel I-1 ausgewählt ist aus:



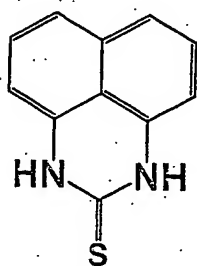
(1-Methyl-1H-perimidin-2-yl)-methanol



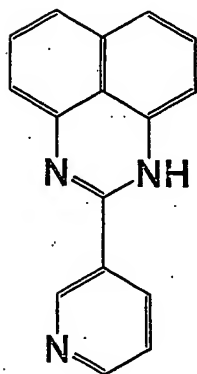
2-(1H-imidazol-4-yl)-1H-perimidine



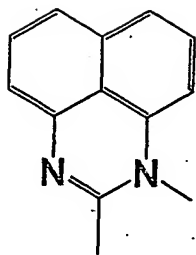
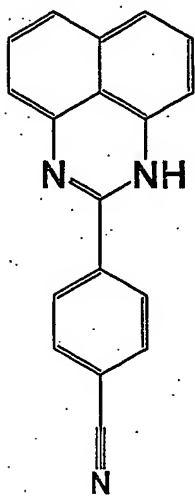
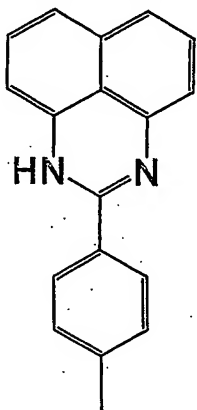
1-Ethyl-1H-perimidine

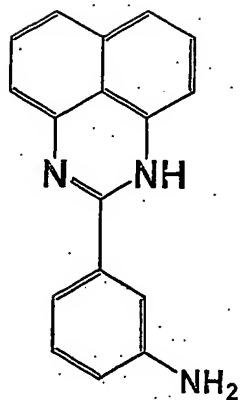


1H,3H-Perimidine-2-thione

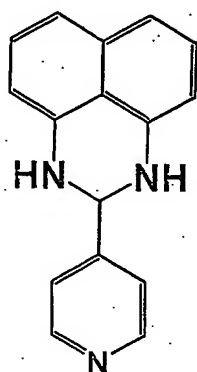


2-Pyridin-3-yl-1H-perimidine

1,2-Dimethyl-1*H*-perimidine5 4-(1*H*-Perimidin-2-yl)-benzonitrile2-*p*-Tolyl-1*H*-perimidine

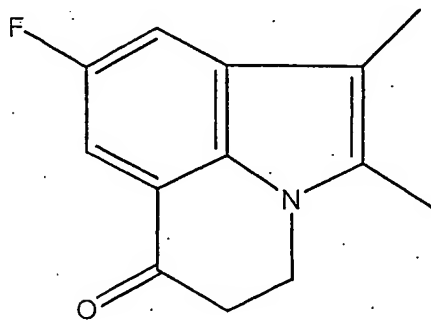


3-(1H-Perimidin-2-yl)-phenylamine



2-Pyridin-4-yl-2,3-dihydro-1H-perimidine

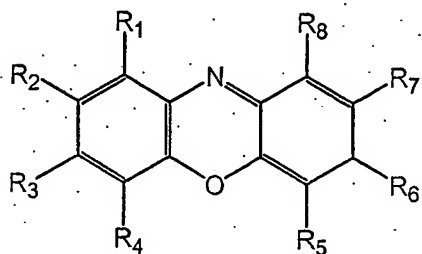
10. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei der Wirkstoff mit einer Struktur der Formel I-2



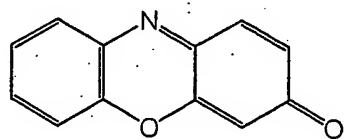
8-Fluoro-1,2-dimethyl-4,5-dihydro-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-6-one

ist.

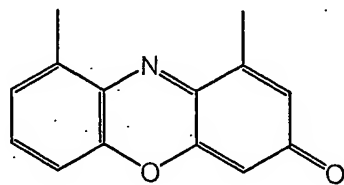
11. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei der Wirkstoff mit einer Struktur der Formel I-4 die folgende Formel hat:



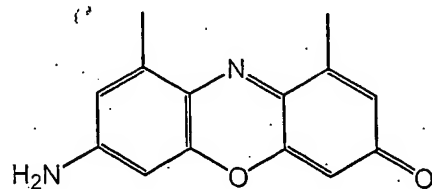
12. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach Anspruch 11, wobei der Wirkstoff ausgewählt ist aus



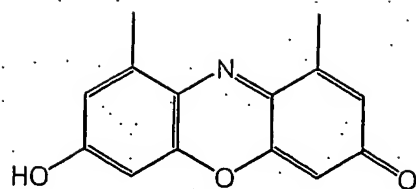
Phenoxazin-3-one



1,9-Dimethyl-phenoxazin-3-one

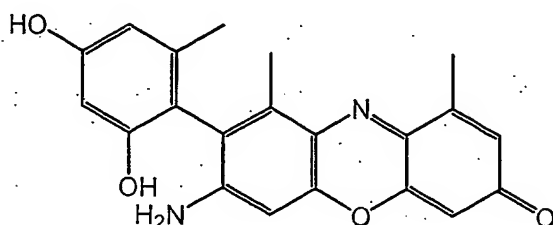


7-Amino-1,9-Dimethyl-phenoxazin-3-one

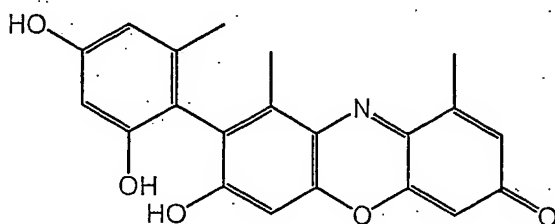


7-Hydroxy-1,9-Dimethyl-phenoxazin-3-one

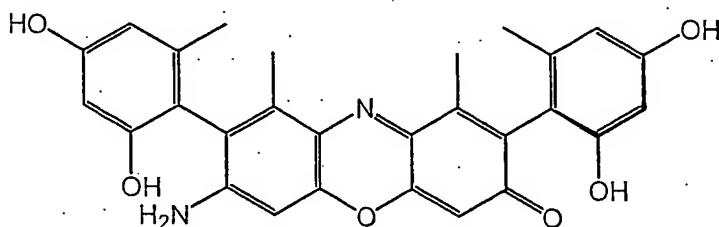
5



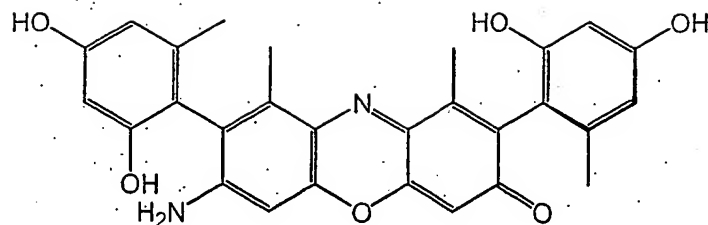
10 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one
(Alpha-amino-Orcein)



15 8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-7-hydroxy-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one
(Alpha-hydroxy-Orcein)

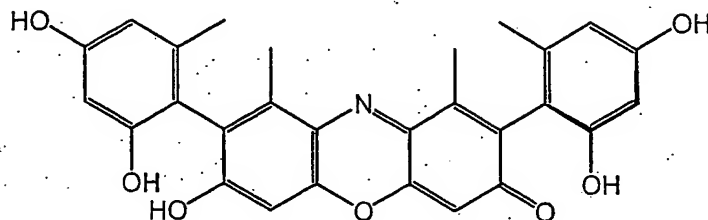


20 7-Amino-2,8-bis-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one
(Beta-amino-Orcein)



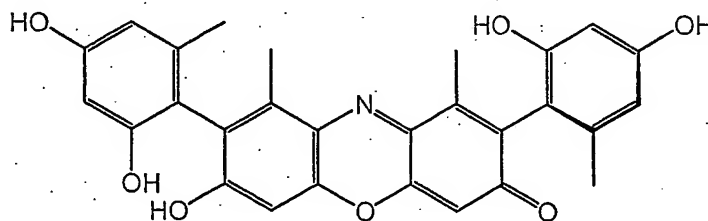
7-Amino-2,8-bis-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one (Gamma-amino-Orcein)

5



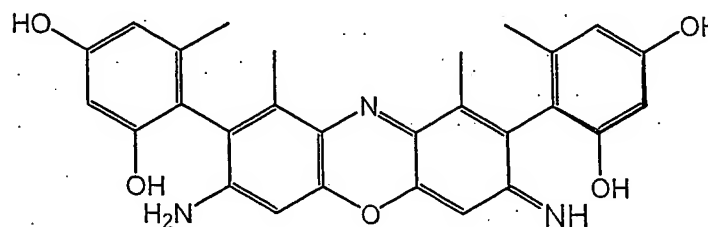
2,8-bis-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-7-hydroxy-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one (Beta-hydroxy-Orcein)

10



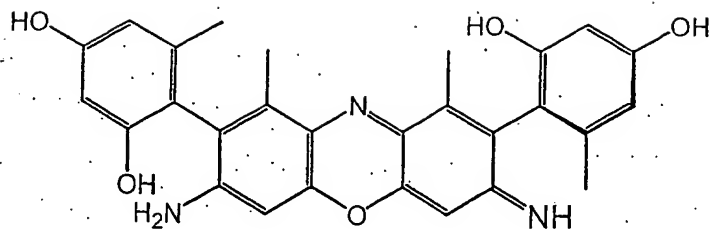
2,8-bis-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-7-hydroxy-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one (Gamma-hydroxy-Orcein)

15



Beta-amino-Orceimine

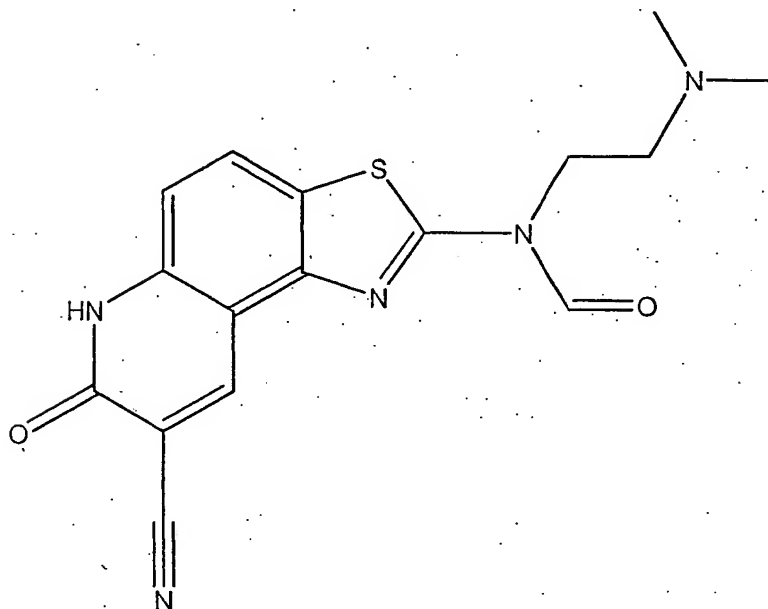
20



Gamma-amino-Orceimine

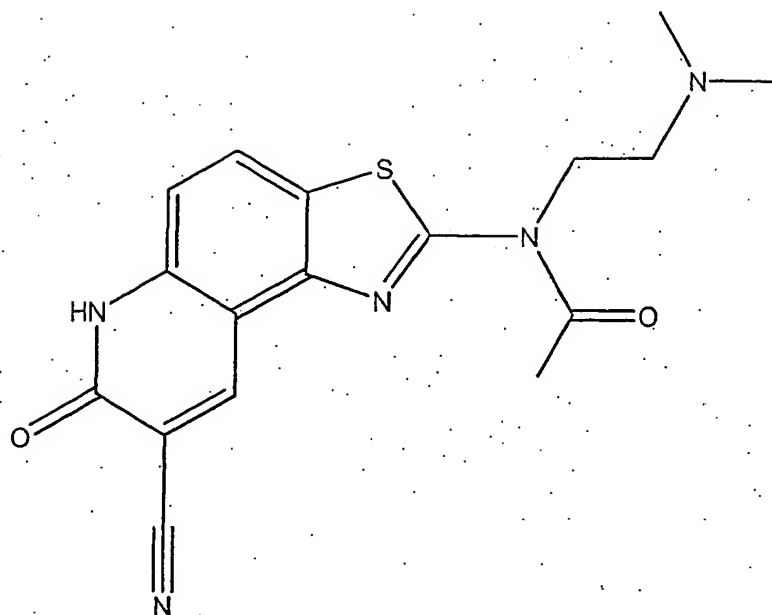
5

13. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei der Wirkstoff mit einer Struktur der Formel II-2 ausgewählt ist aus:

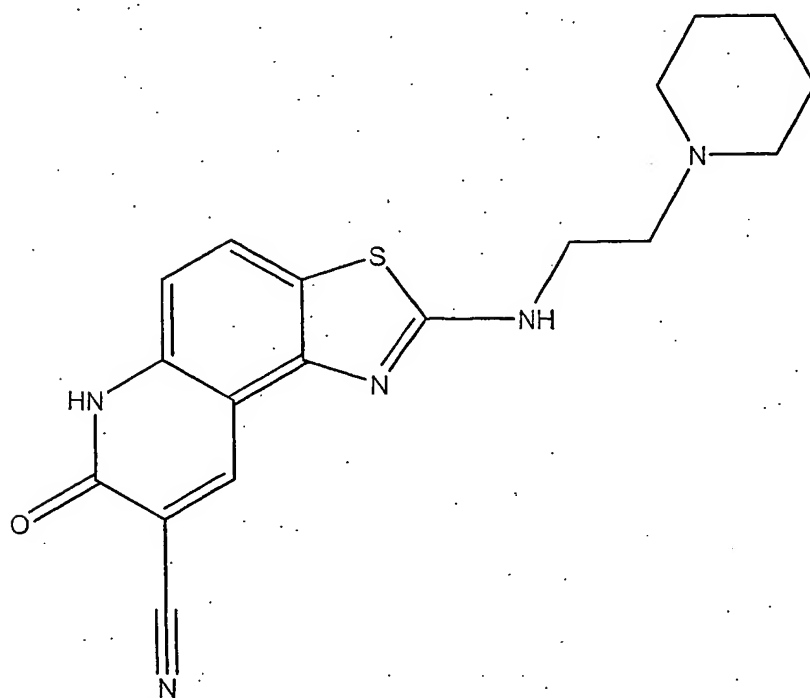


N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-*f*]quinolin-2-yl)-*N*-(2-dimethylaminoethyl)-formamide

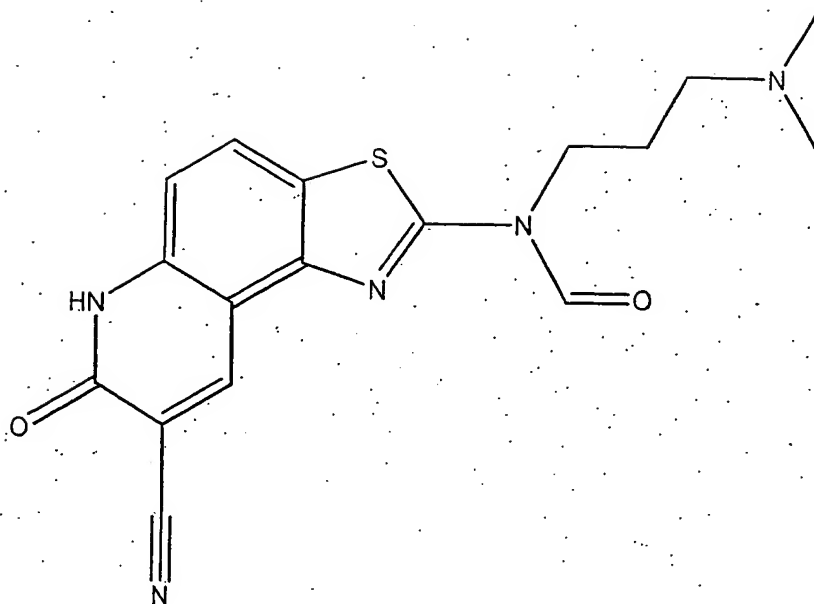
10



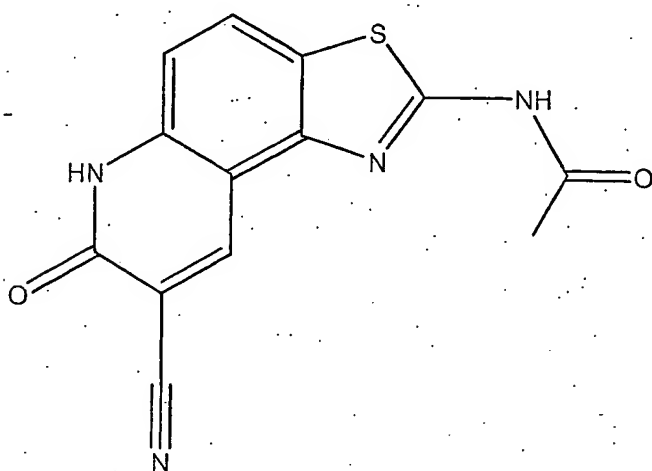
N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-*f*]quinolin-2-yl)-*N*-(2-dimethylamino-ethyl)-acetamide



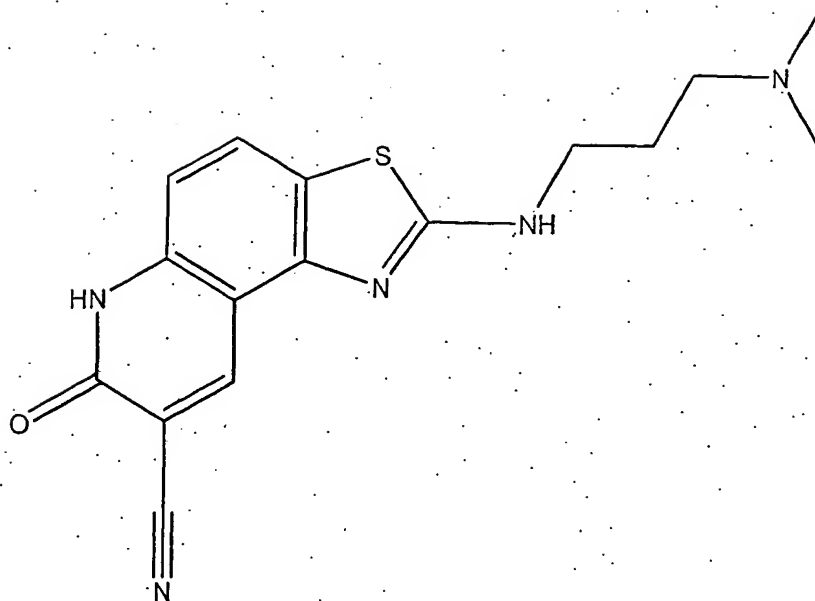
7-Oxo-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-*f*]quinoline-8-carbonitrile



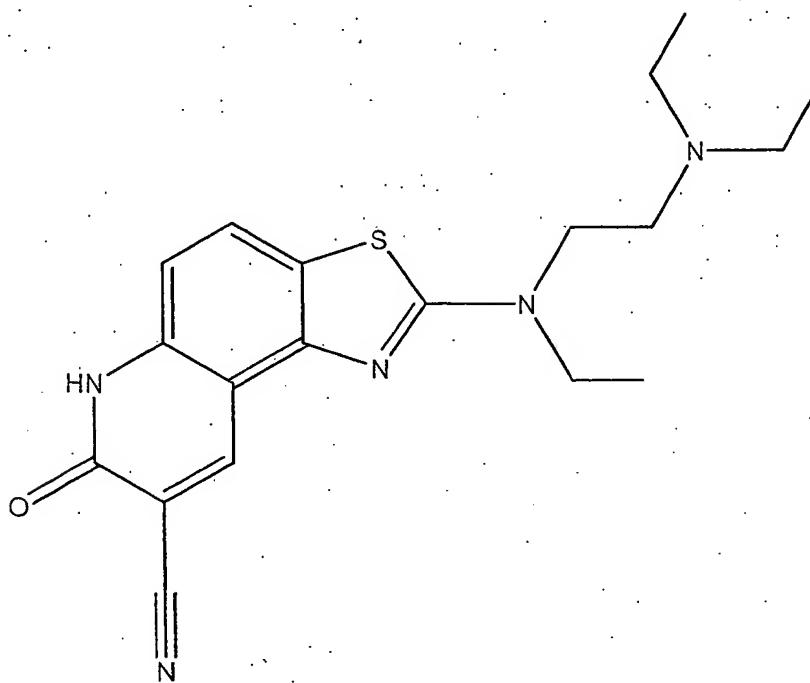
N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-*N*-(3-dimethylamino-propyl)-formamide



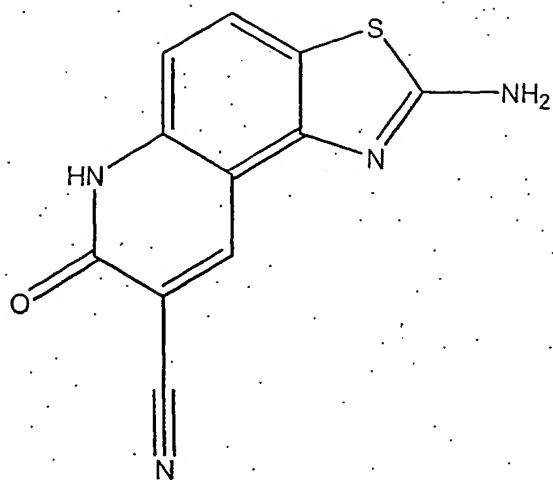
N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-acetamide



2-(3-Dimethylamino-propylamino)-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile

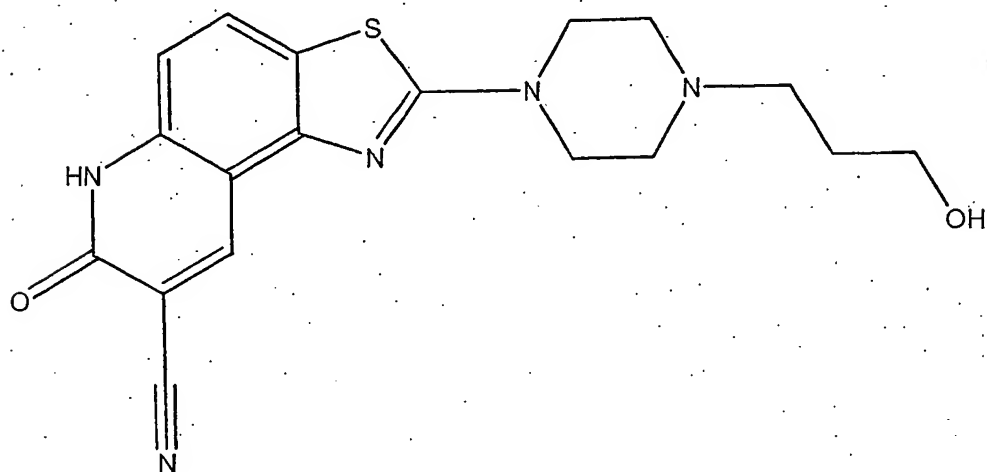


2-[(2-Diethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile

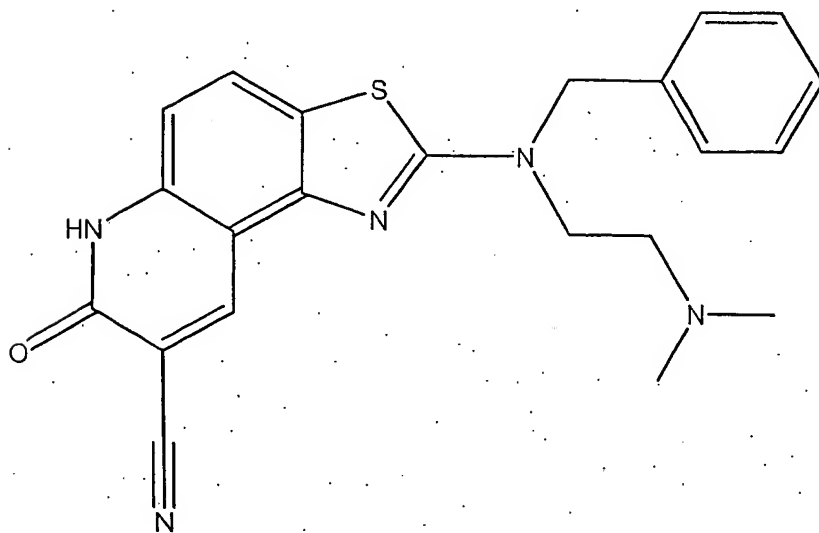


2-Amino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile

5



2-[4-(3-Hydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile



2-[Benzyl-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile

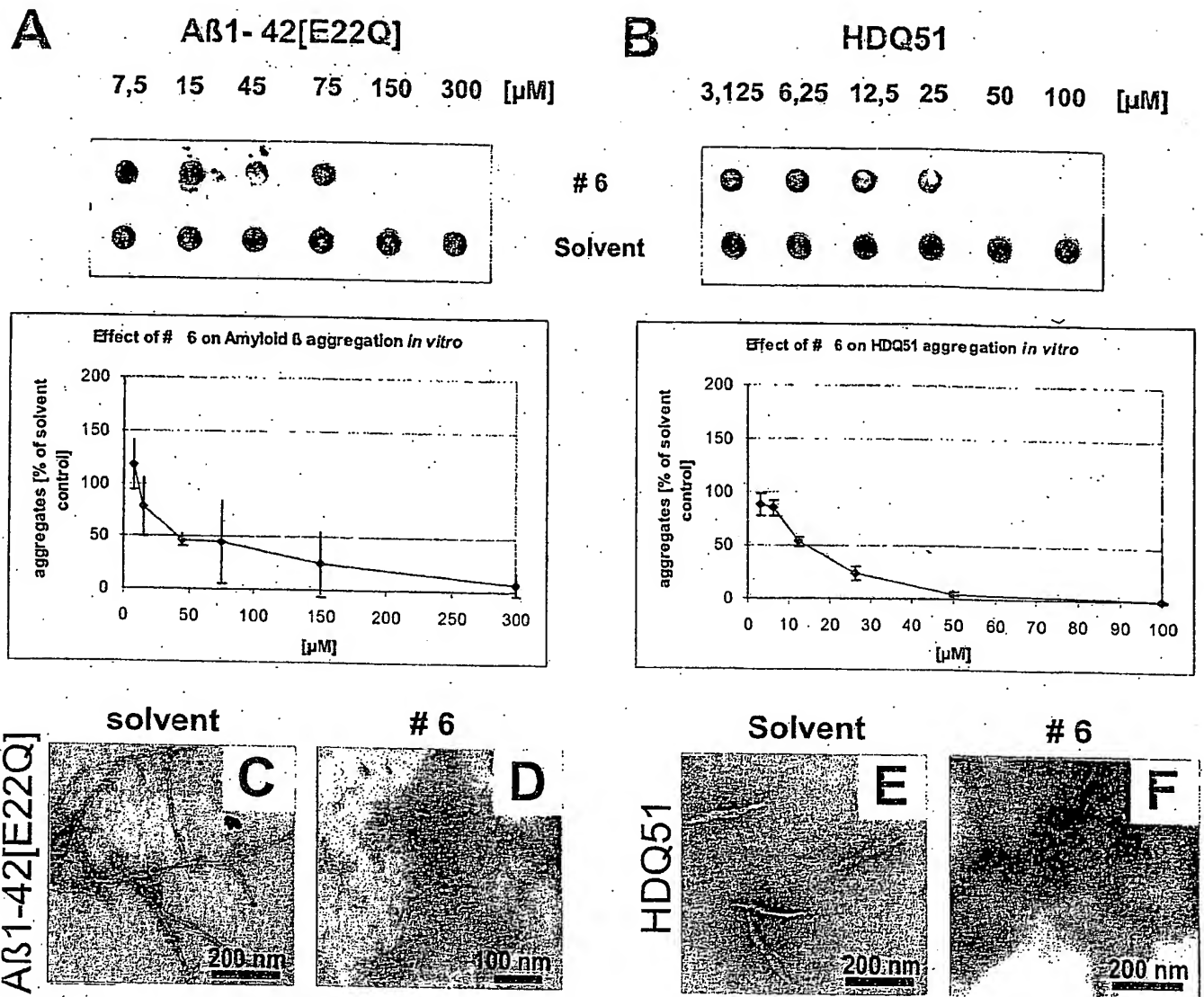
- 5 14. Diagnostische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei der Wirkstoff oder mindestens einer der Wirkstoffe markiert, vorzugsweise radioaktiv markiert ist.
- 10 15. Verwendung eines oder mehrerer Wirkstoffe wie in einem der Ansprüche 1 bis 14 beschrieben, zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer diagnostischen Zusammensetzung zur Behandlung oder Diagnose von neurodegenerativen Erkrankungen oder Amyloid-Krankheiten.
- 15 16. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 oder Verwendung nach Anspruch 15, wobei das Arzneimittel oder die diagnostische Zusammensetzung darüber hinaus einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Trägerstoffe, Verdünnungsmittel oder Exzipienten umfasst.
- 20 17. Verfahren zur Behandlung oder Diagnose von neurodegenerativen Erkrankungen oder Amyloid-Krankheiten umfassend die Verabreichung eines Arzneimittels oder einer diagnostischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 an ein Subjekt.
- 25 18. Verfahren nach Anspruch 17, wobei das Subjekt ein Mensch ist.
- 30 19. Verwendung oder Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 18, wobei die neurodegenerative Erkrankung ausgewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus Alzheimer'scher Krankheit, dem Parkinson-Syndrom und Polyglutamin-Krankheiten.
- 35 20. Verwendung oder Verfahren nach Anspruch 19, wobei das Parkinson-Syndrom die idiopathische Parkinsonkrankheit sowie nicht-typische, mit Proteinaggregation vergesellschaftete Parkinson-Syndrome umfasst; und Polyglutamin-Krankheiten Chorea Huntington, die Spinozerebellären Ataxien

Typ 1, 2, 3, 6, 7 und 17, die Dentato-rubro-pallido-luysische Atrophie sowie die Spinobulbäre Muskelatrophie (Kennedy-Syndrom) umfassen.

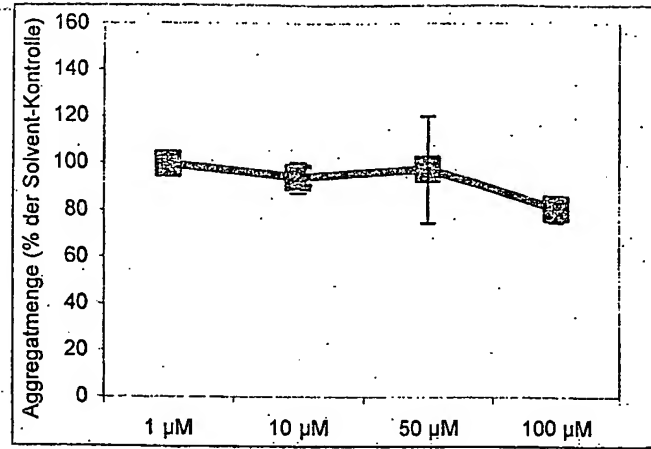
21. Verwendung oder Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 18, wobei die Amyloid-Krankheit ausgewählt ist aus: Hereditäre und nicht-hereditäre Prionenkrankheiten (Kuru, Familiäre fatale Insomnie, Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom, Creutzfeld-Jakob-Krankheit, neue Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit), Lewy-Körperchen-Demenz, primäre systemische Amyloidose, sekundäre systemische Amyloidose mit Ablagerung von Serum Amyloid A, Senile systemische Amyloidose, Familiäre Amyloid-Polyneuropathie Typ I und III, Familiäre non-neuropathische Amyloidose, Familiäre Britische Demenz, Hereditäre zerebrale Amyloidangiopathie, Hämodialyse-assoziierte Amyloidose, Familiäre Amyloidose vom Finnischen Typ, Diabetes mellitus Typ II, Hereditäre renale Amyloidose, Injektions-Amyloidose mit Ablagerung von Insulin, Medulläres Schilddrüsenkarzinom mit Ablagerung von Calcitonin, Atrial Amyloidose mit Ablagerung von ANF, Inklusionskörperchen-Myositis.

Zusammenfassung

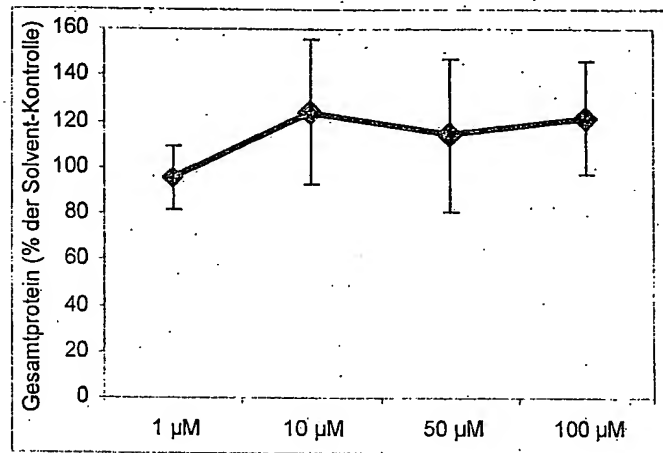
- Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittel und diagnostische Zusammensetzungen sowie die Verwendung der enthaltenen Wirkstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer diagnostischen Zusammensetzung zur Behandlung oder Diagnose von neurodegenerativen Erkrankungen oder Amyloid-Krankheiten.



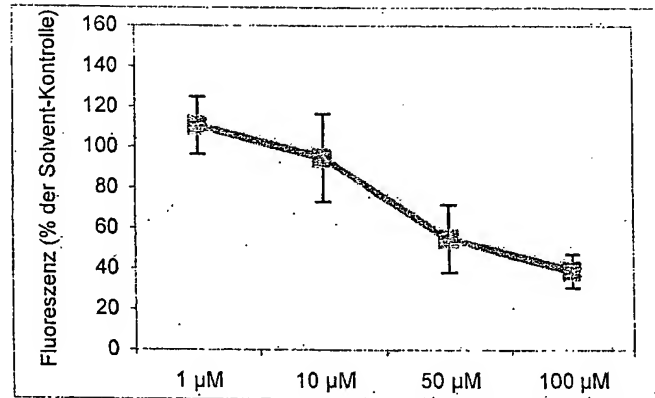
Figur 1



A

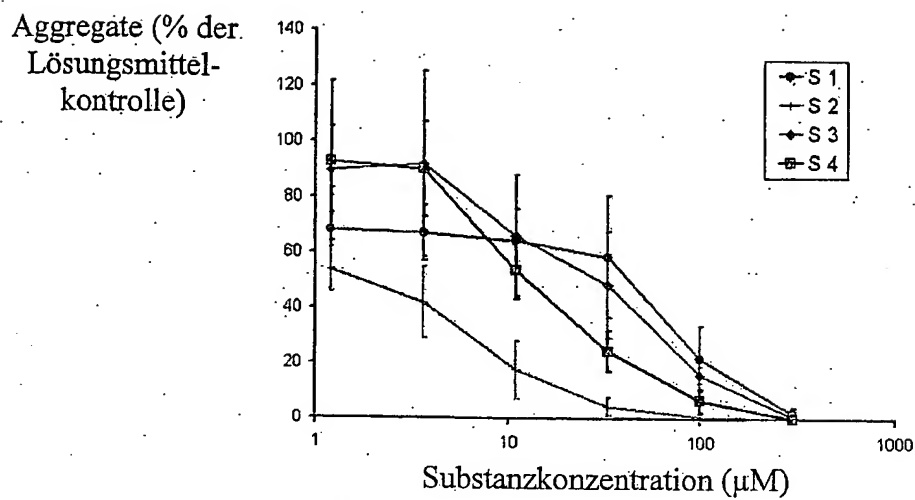


B



C

Figur 2



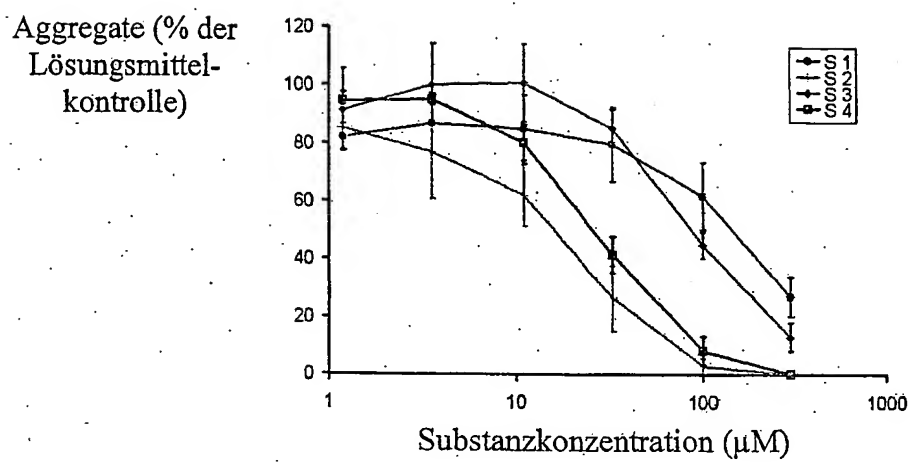
S1 = 2-(1H-Imidazol-4-yl)-1H-perimidine

S2 = 1-Ethyl-1H-perimidine

S3 = 2-Pyridin-3-yl-1H-perimidine

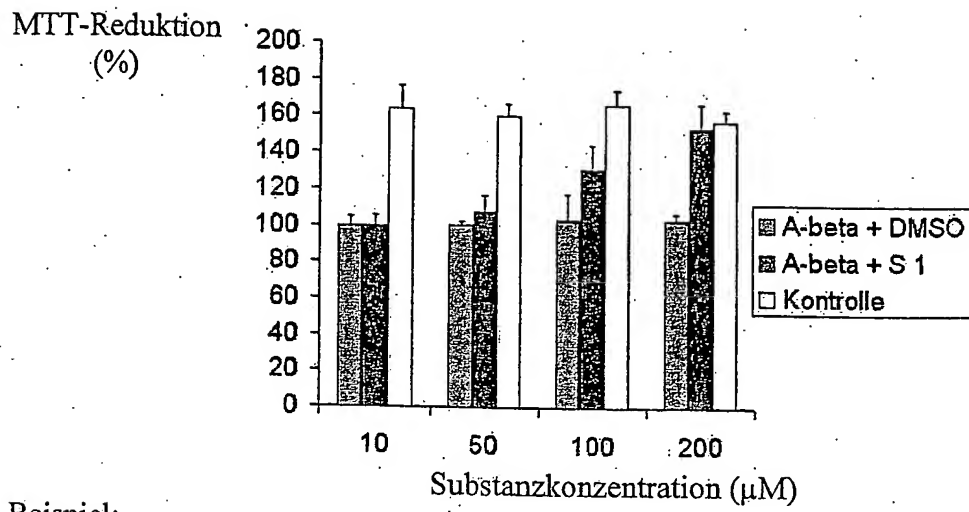
S4 = 2-p-Tolyl-1H-perimidine

Figur 3



S1 = 1,2-Dimethyl-1H-perimidine
 S2 = 4-(1H-Perimidin-2-yl)-benzonitrile
 S3 = 1H,3H-Perimidine-2-thione
 S4 = 3-(1H-Perimidin-2-yl)-phenylamine

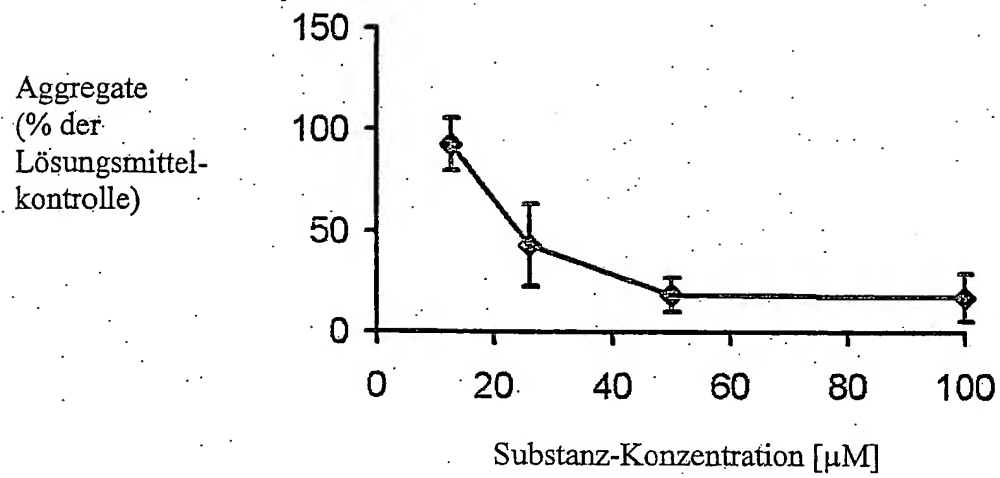
Figur 4



Beispiel:

Substanz: 3-(1H-Perimidin-2-yl)-phenylamine

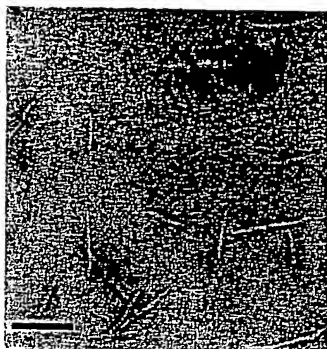
Figur 5



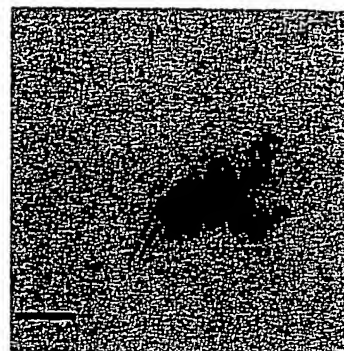
Substanz: (1-Methyl-1H-perimidin-2-yl)-methanol

Figur 6

Lösungsmittel
(DMSO)



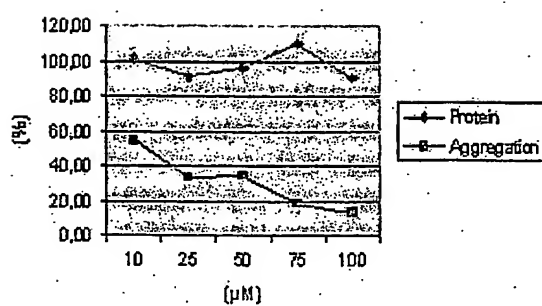
Substanz



Substanz: 2-Pyridin-4-yl-2,3, dihydro-1H-perimidine

Figur 7

Aggregate/ Protein
(% der
Lösungsmittel-
kontrolle)



Substanzkonzentration

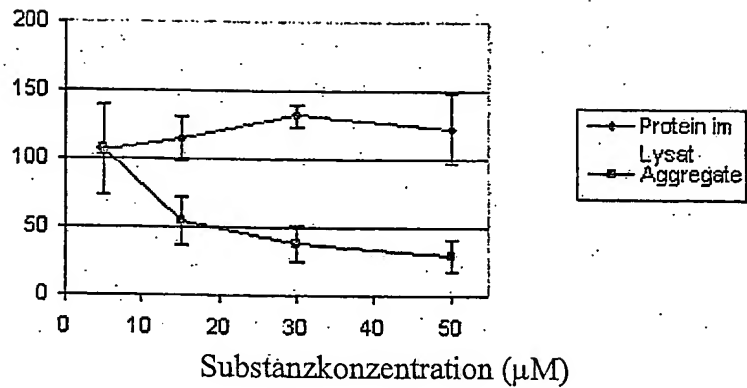
Blau: Proteinkonzentration im Zelllysate (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)

Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate

Substanz: 8-Fluoro-1,2-dimethyl-4,5-dihydro-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-6-one

Figur 8

Aggregate/
Protein
(% der
Lösungsmittel-
kontrolle)



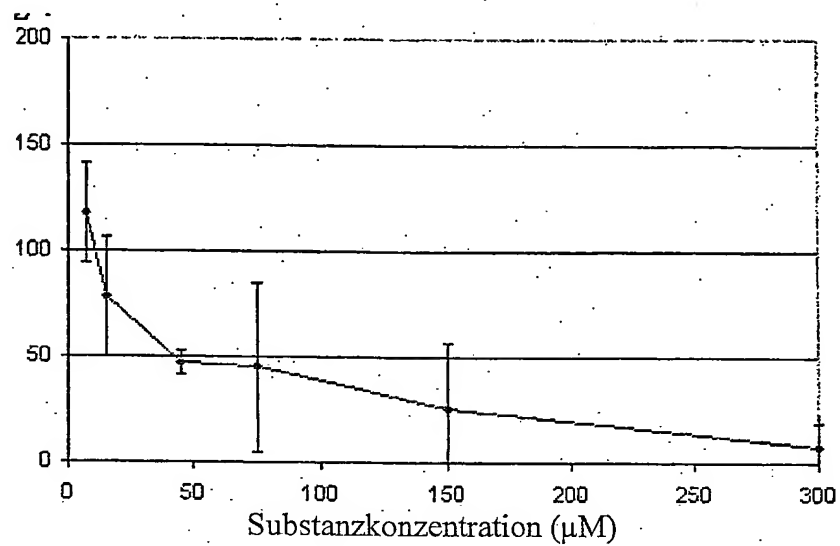
Blau: Proteinkonzentration im Zelllysate (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)

Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate

Substanz: 8-Fluoro-1,2-dimethyl-4,5-dihydro-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-6-one

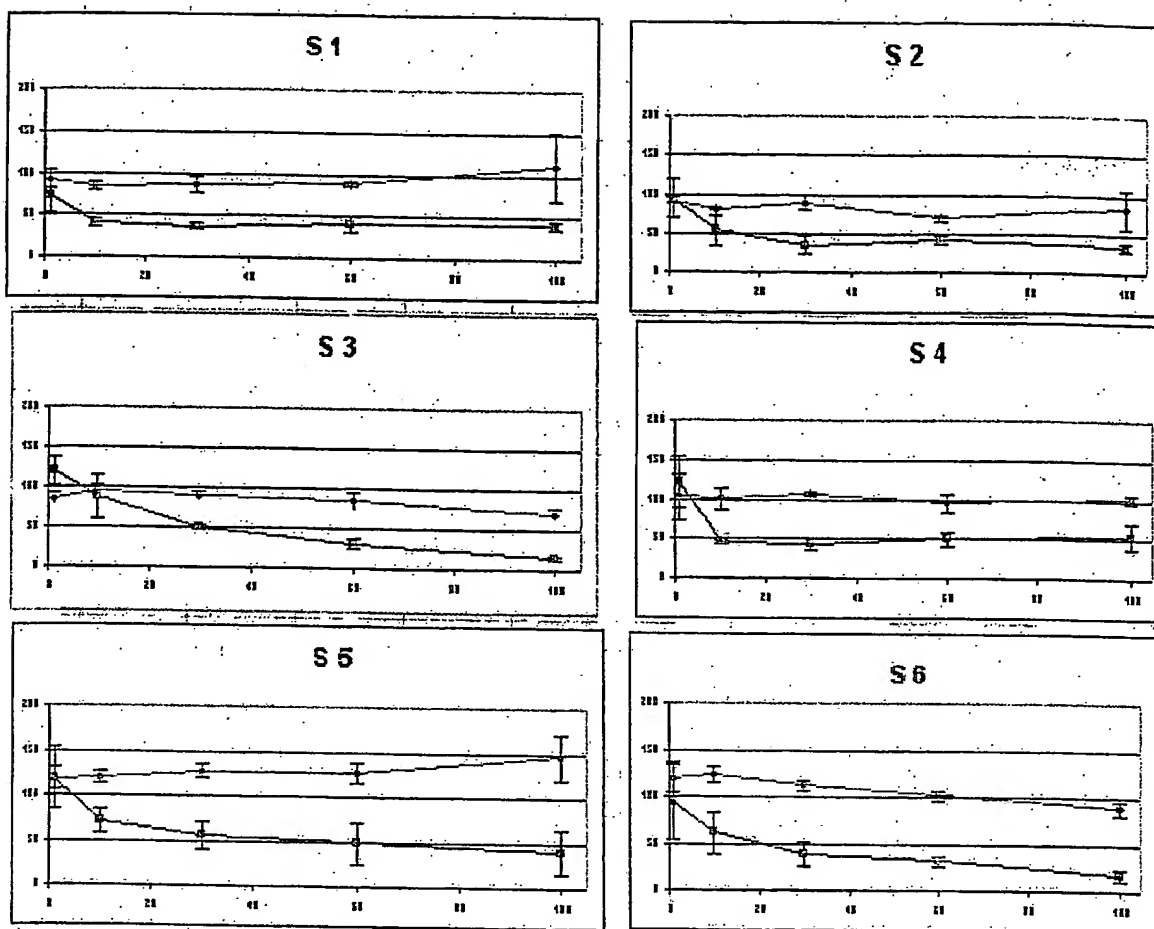
Figur 9

Aggregate (% der Lösungsmittelkontrolle)



Beispiel: 2-Furan-2-yl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-indenol[2,3-c]pyridine-3-carboxylic acid methyl ester

Figur 10



Ordinate: Aggregate/ Protein (% der Lösungsmittelkontrolle)

Abszisse: Substanzkonzentration (μM)

Blau: Proteinkonzentration im Zelllysat (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)

Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate

Substanzen:

S1 = 3H-Phenoxazine

S2 = Phenoxazin-3-one

S3 = 7-Amino-1,9-Dimethyl-phenoxazin-3-one

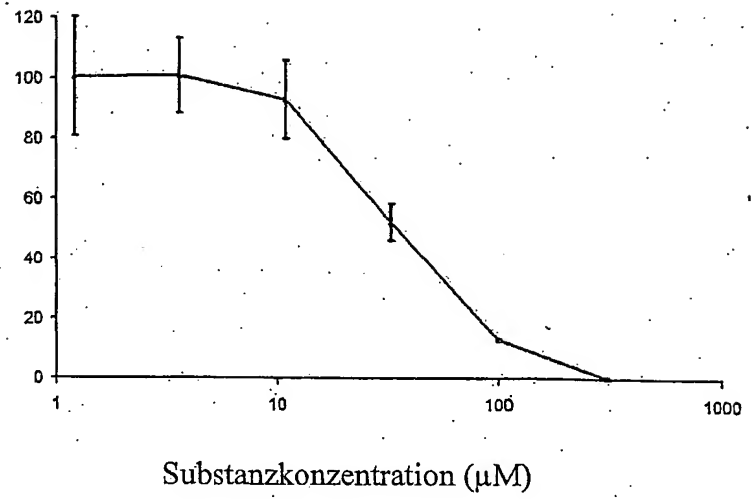
S4 = Beta-amino-Orcein

S5 = Alpha-amino-Orcein

S6 = Alpha-hydroxy-Orcein

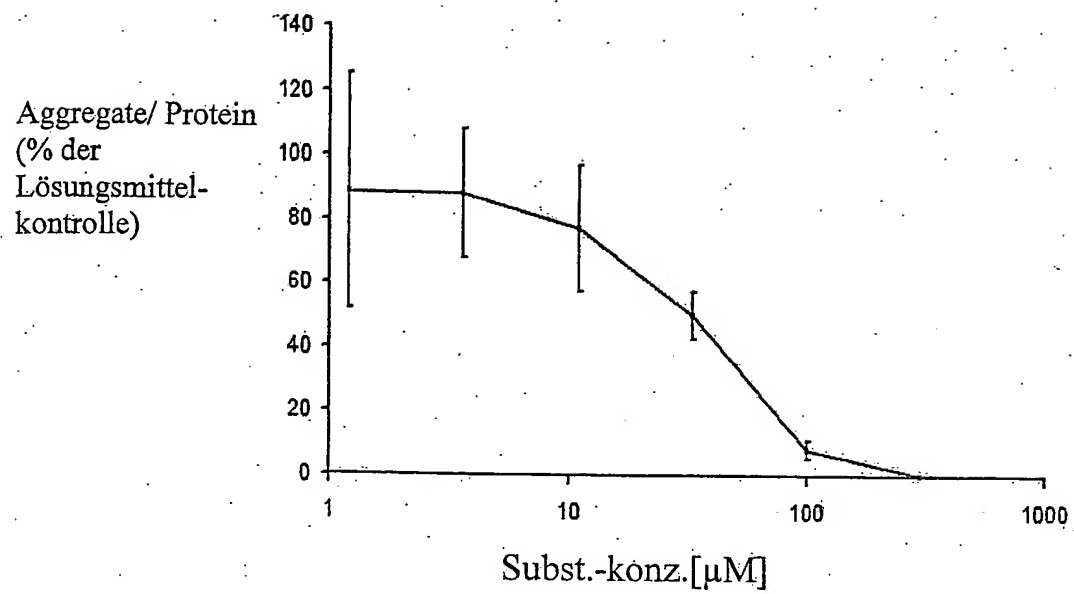
Figur 11

Aggregate/ Protein
(% der
Lösungsmittel-
kontrolle)



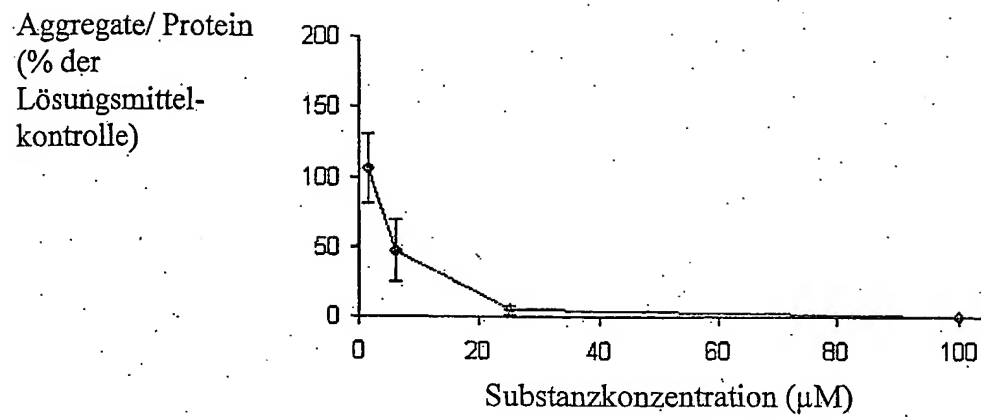
Substanz: 1,9-Dimethyl-phenoxazin-3-one

Figur 12



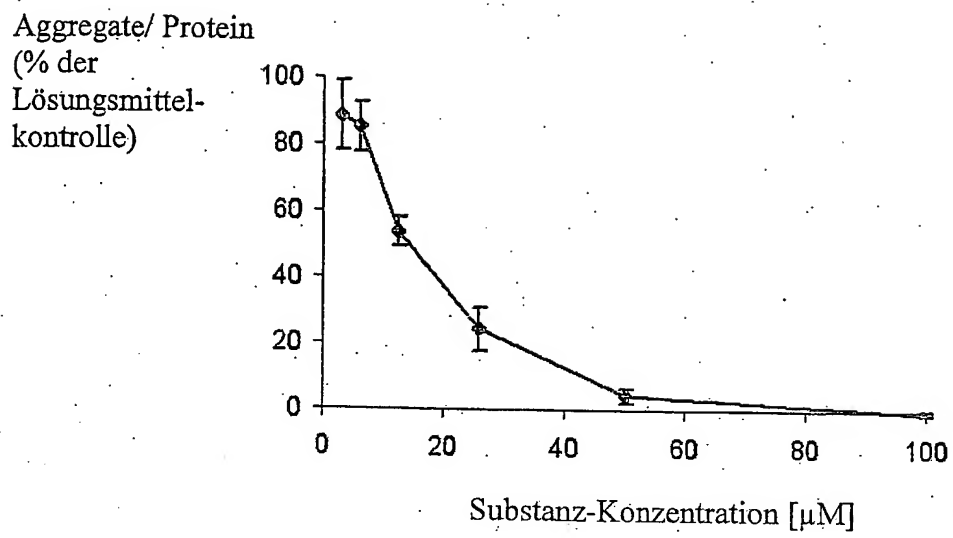
Substanz: 7-Hydroxy-1,9-Dimethyl-phenoxazin-3-one

Figur 13



Substanz: Alpha-amino-Orcein

Figur 14



Substanz: Beta-hydroxy-Orcein

Figur 15

Substanzkonzentration/ μM

6.25

20

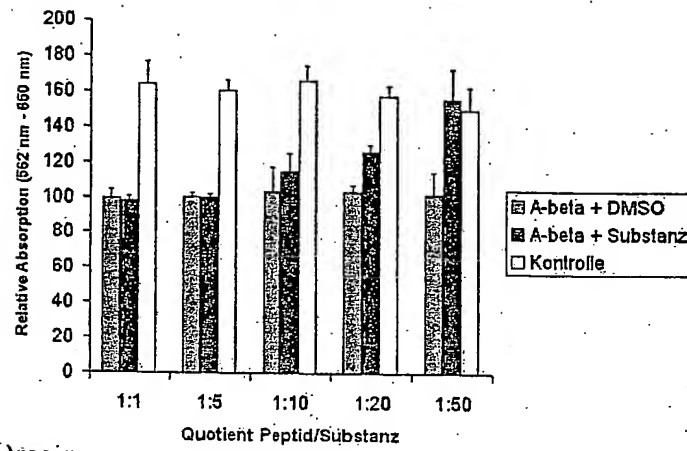
100

+ Amyloid- β

- Amyloid- β

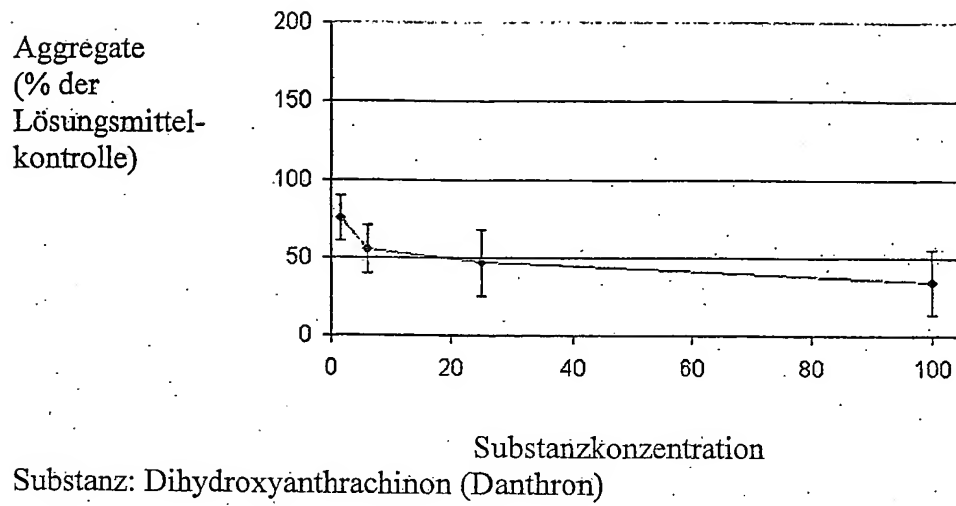
Beispiel: Alpha-amino-Orcein

Figur 16



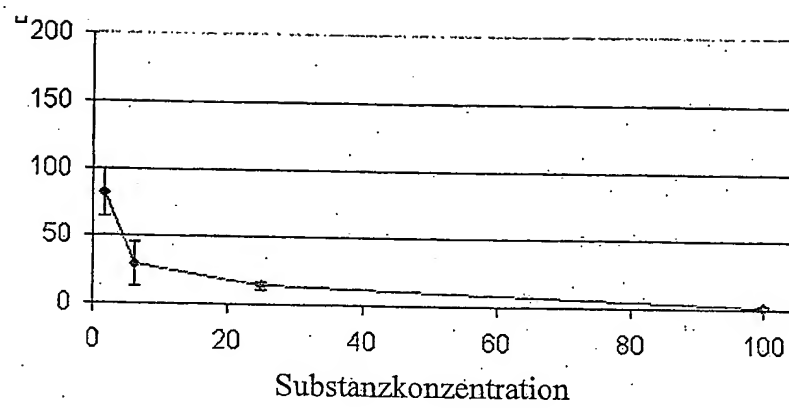
Beispiel: Alpha-amino-Orcein

Figur 17



Figur 18

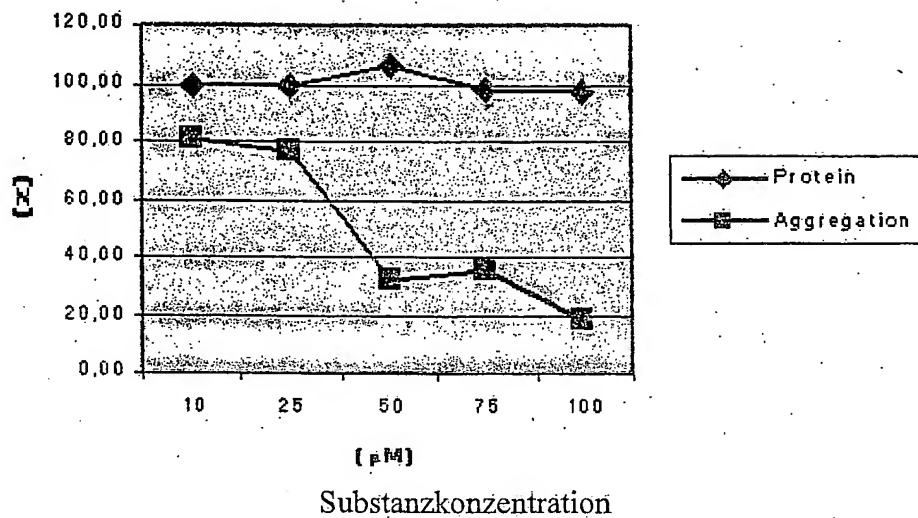
Aggregate
(% der
Lösungsmittel-
kontrolle)



Substanz: Chrysarobin

Figur 19

Ordinate: Aggregate/ Protein
 (% der
 Lösungsmittel-
 kontrolle)

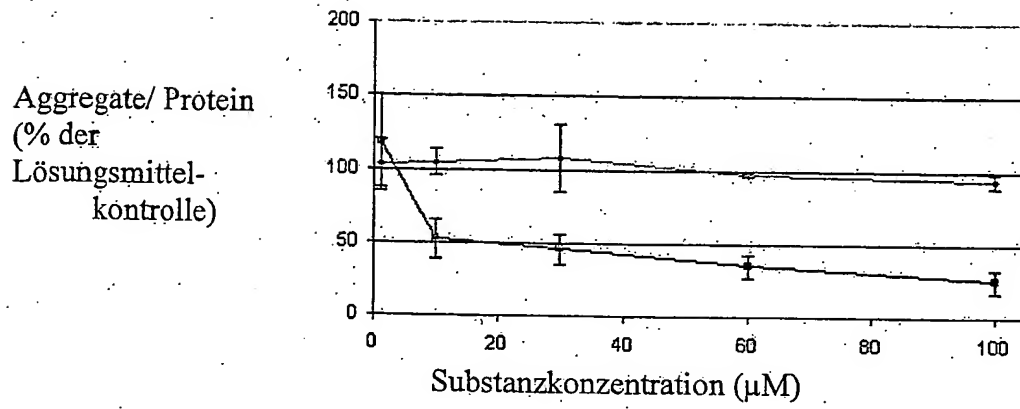


Blau: Proteinkonzentration im Zelllysate (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)

Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate

Substanz: Thiophen-2-yl-acetic acid 4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenyl ester

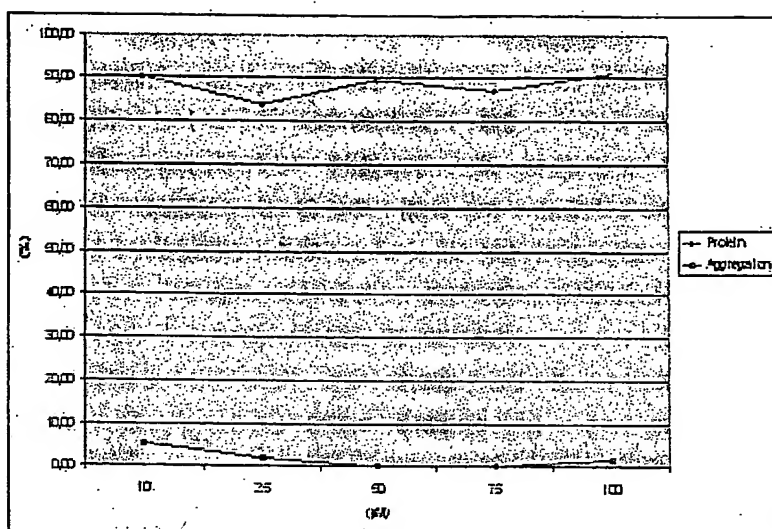
Figur 20



Substanz: Thiophen-2-yl-acetic acid 4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenyl ester

Figur 21

Aggregate/ Protein
(% der
Lösungsmittel-
kontrolle)

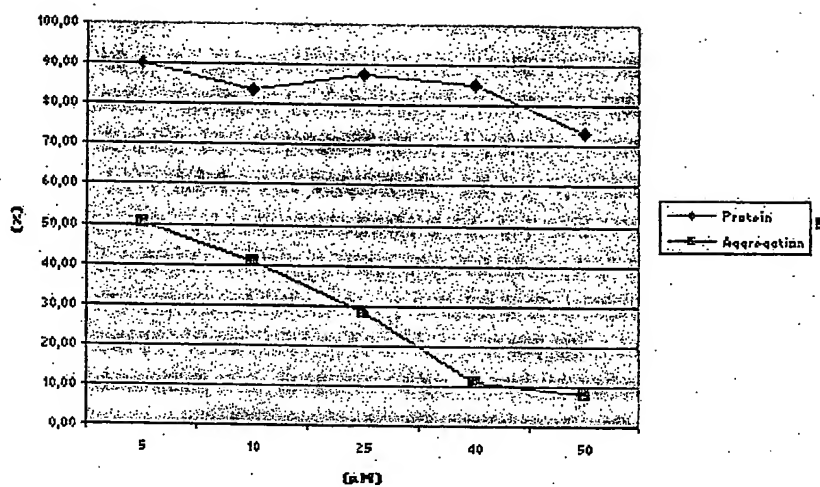


Substanzkonzentration (µM)

Substanz: 5-[4-(Thiazol-2-ylcarbamoyl)-phenyl]-furan-2-carboxylicacid thiazol-2-ylamide

Figur 22

Aggregate/ Protein
(% der
Lösungsmittelkontrolle)



Substanzkonzentration (μM)

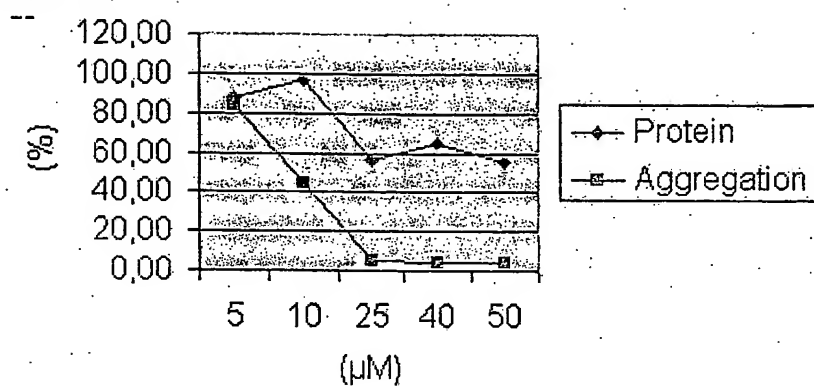
Blau: Proteinkonzentration im Zelllysate (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)

Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate

Substanz: 4-Methyl-2-[3-(3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-ureido]-pentanoic acid ethyl ester

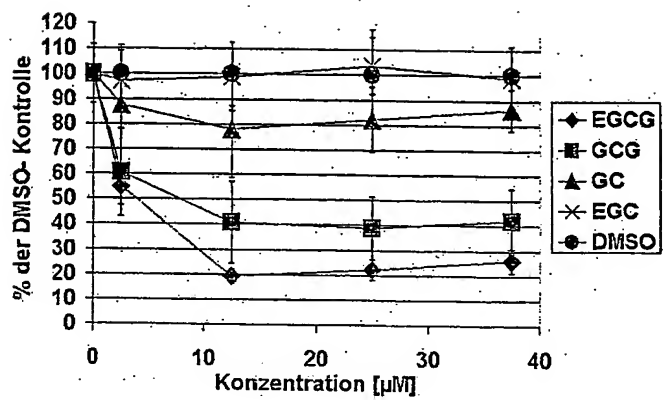
Figur 23

Aggregate/ Protein
(% der
Lösungsmittelkontrolle)



Substanzkonzentration (μM)
Substanz: 4-Methyl-2-(3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-pentanoic acid ethyl ester

Figur 24



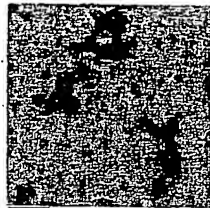
Substanz-Abkürzungen:
EGCG: Epigallocatechingallat
GCG: Gallocatechingallat
GC: Gallocatechin
EGC: Epigallocatechin

Figur 25

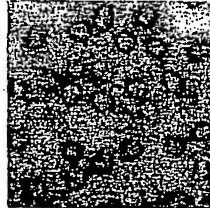
Lösungsmittel



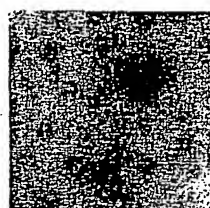
EGC



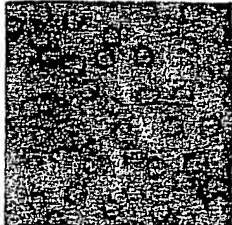
EGCG



GC

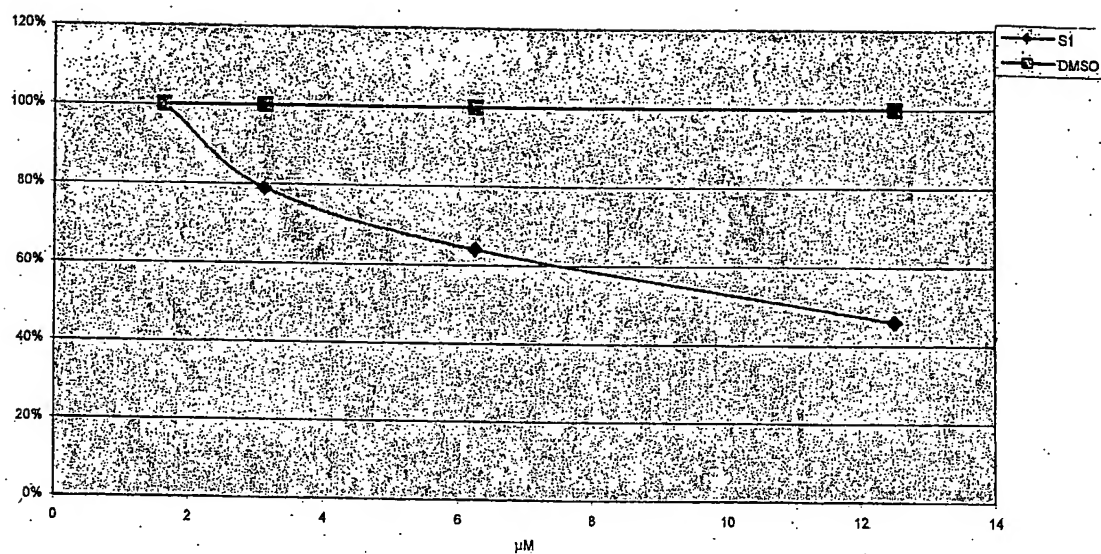


GCG



Substanz-Abkürzungen:
EGCG: Epigallocatechingallat
GCG: Gallocatechingallat
GC: Gallocatechin
EGC: Epigallocatechin

Figur 26

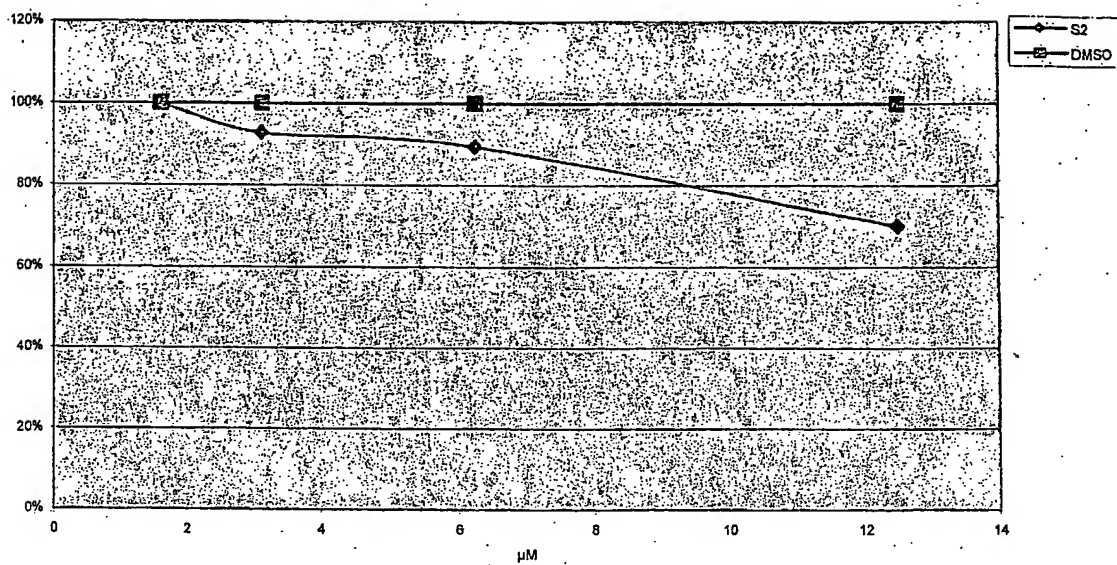


Blau: Proteinkonzentration im Zelllysate (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)

Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate

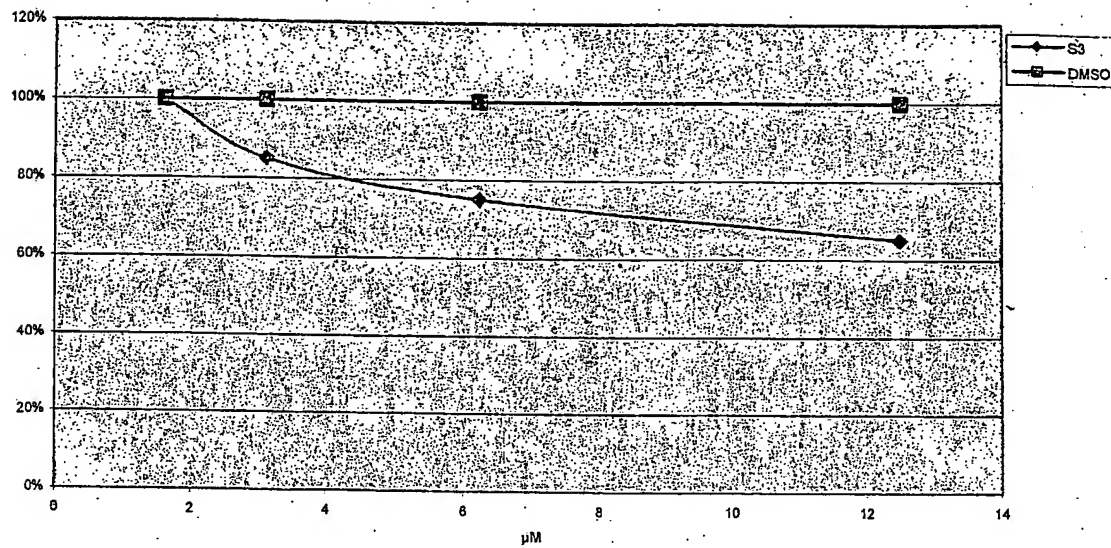
S1 = 2-Amino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile

Figur 27



Blau: Proteinkonzentration im Zelllysate (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)
 Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate
 S2 = 2-(3-Dimethylamino-propylamino)-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile

Figur 28

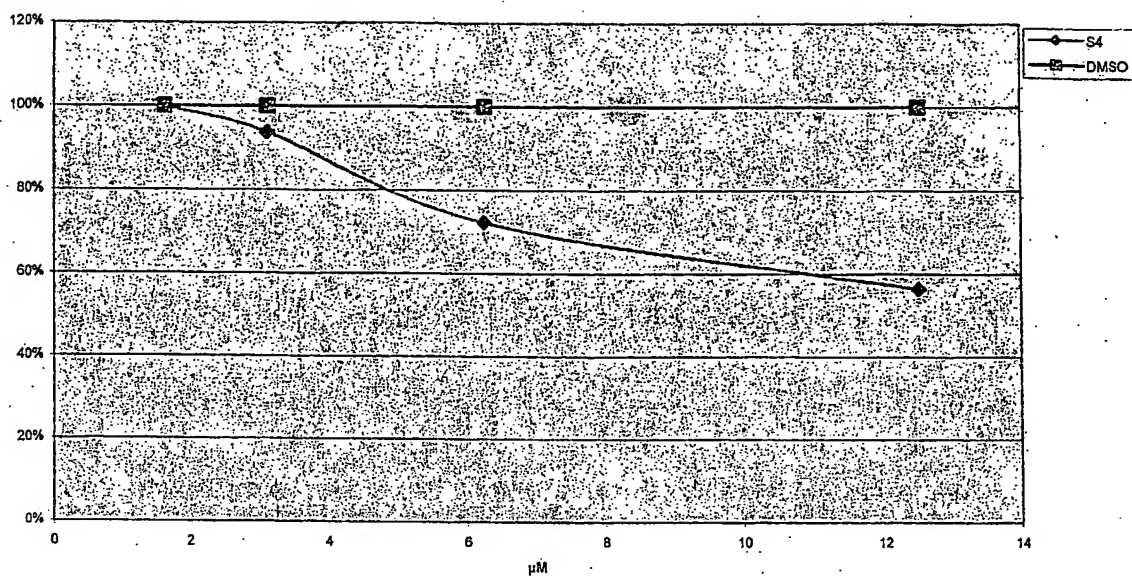


Blau: Proteinkonzentration im Zelllysat (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)

Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate

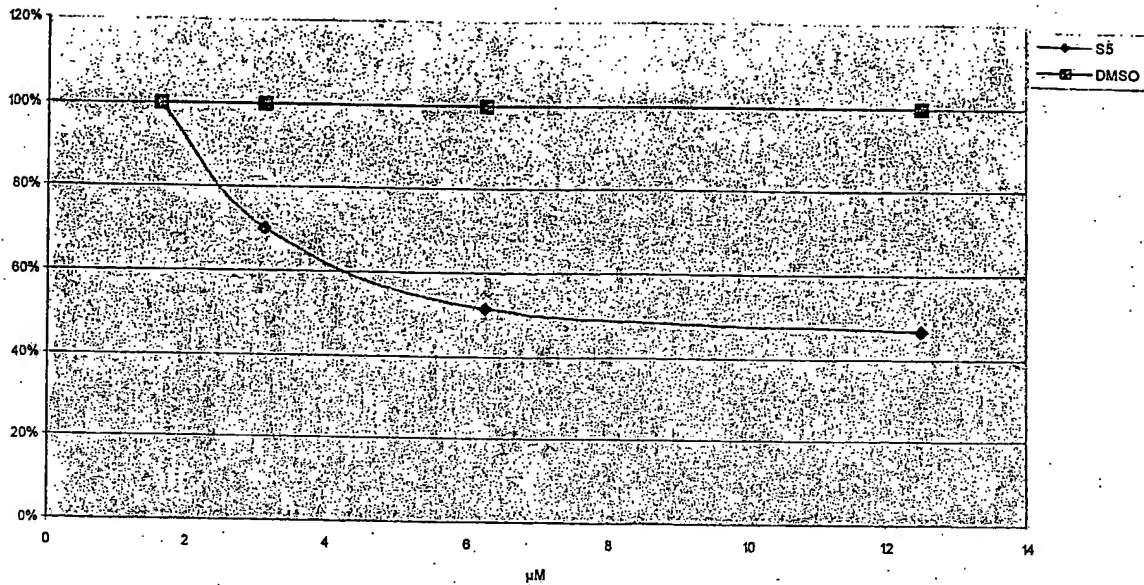
S3 = N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-N-(3-dimethylamino-propyl)-formamide

Figur 29



Blau: Proteinkonzentration im Zelllysate (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)
 Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate
 S4 = N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-acetamide

Figur 30

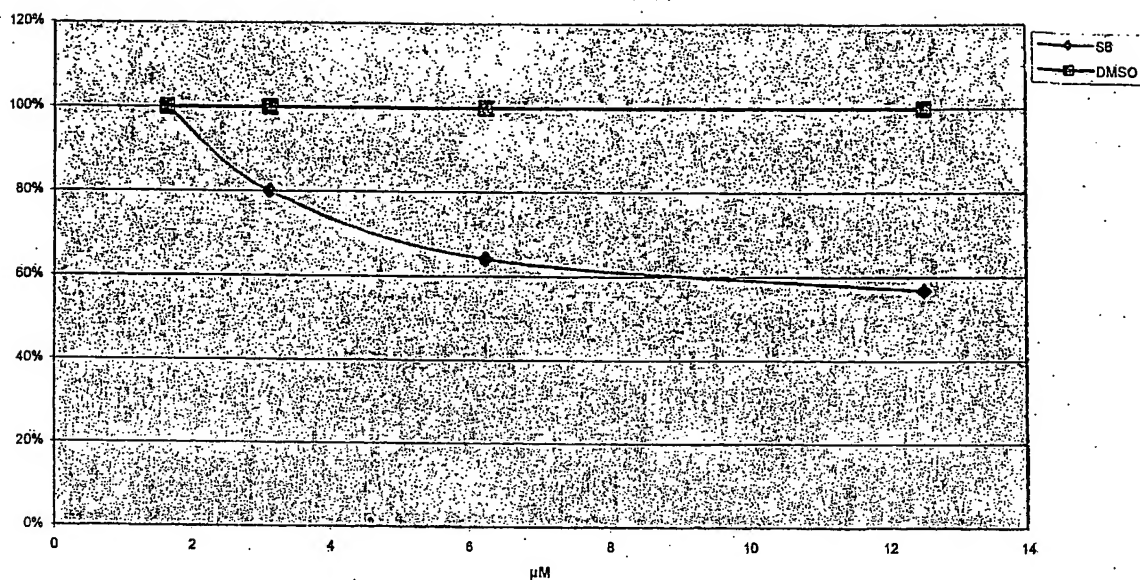


Blau: Proteinkonzentration im Zelllysate (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)

Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate

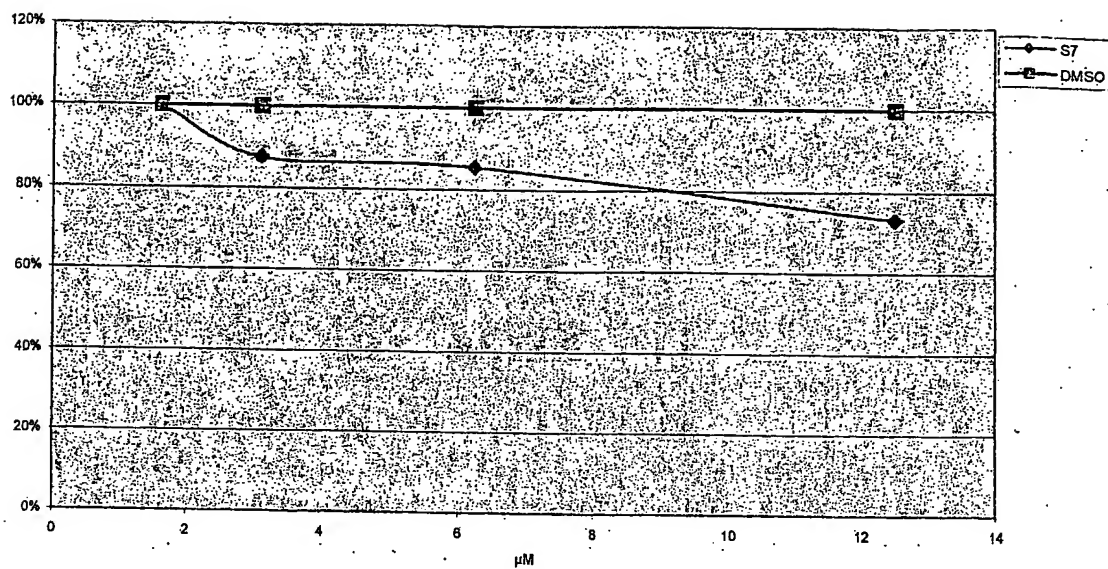
S5 = N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-formamide

Figur 31



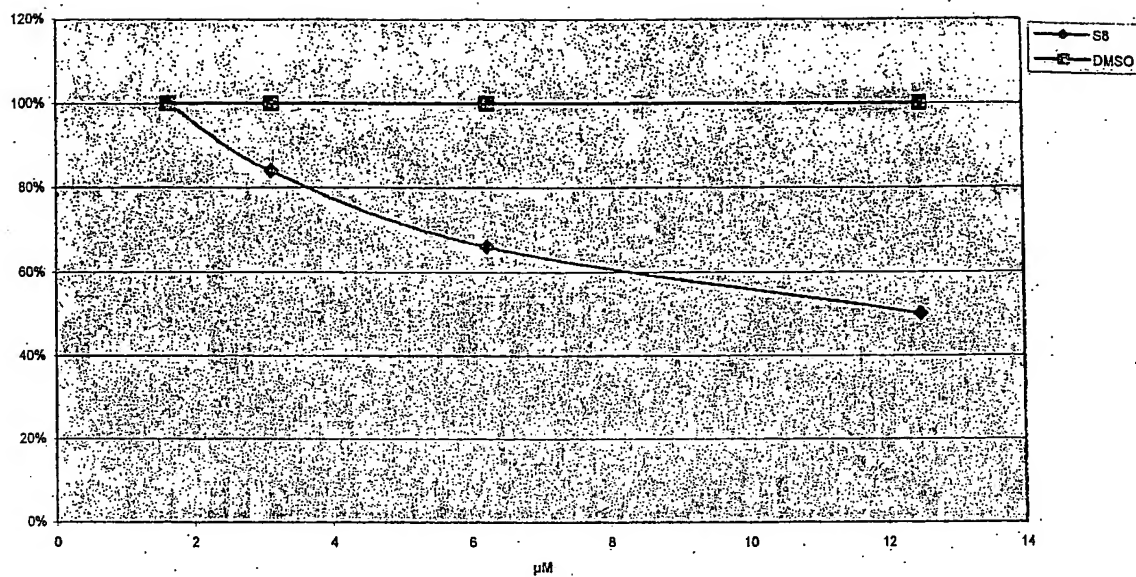
Blau: Proteinkonzentration im Zelllysat (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)
 Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate
 S6 = N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-acetamide

Figur 32



Blau: Proteinkonzentration im Zelllysate (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)
 Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate
 S7 = 7-Oxo-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile

Figur 33

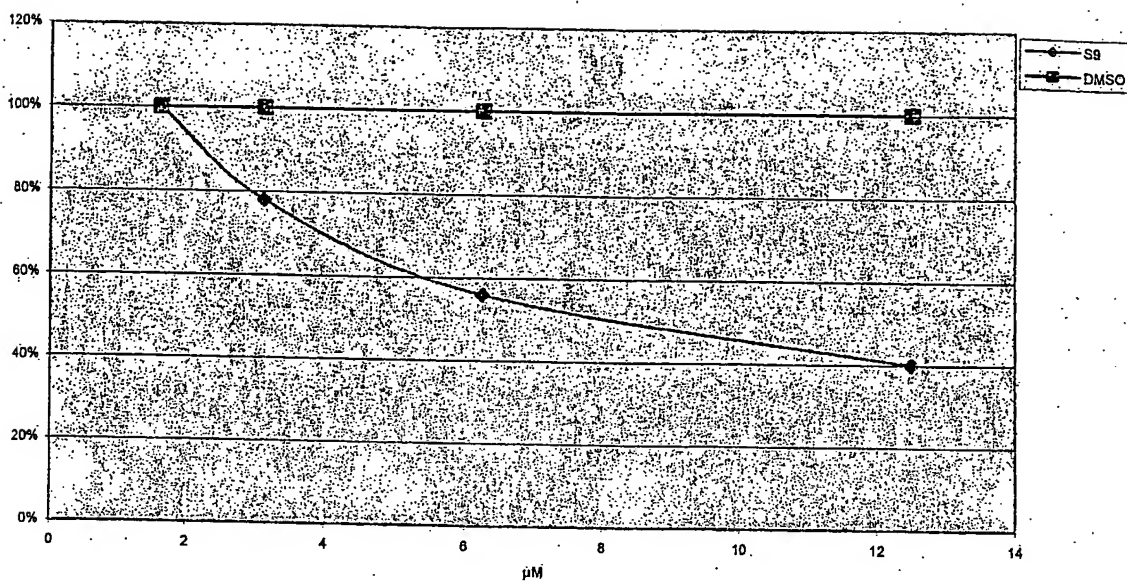


Blau: Proteinkonzentration im Zelllysat (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)

Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate

S8 = 2-[4-(3-Hydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile

Figur 34

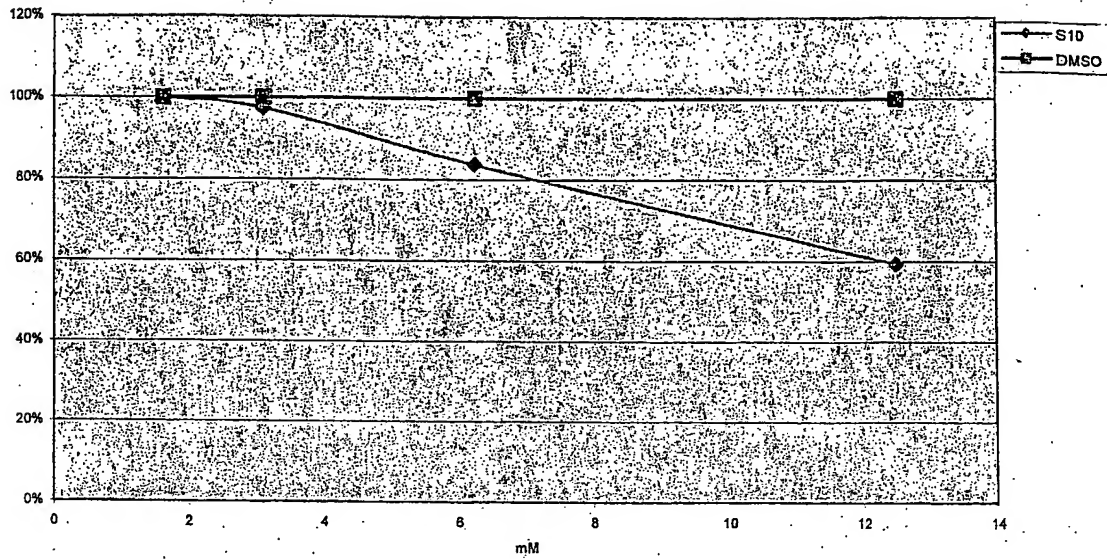


Blau: Proteinkonzentration im Zelllysate (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)

Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate

S9 = 2-[Benzyl-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile

Figur 35



Blau: Proteinkonzentration im Zelllysate (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)

Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate

S10 = 2-[(2-Diethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile

Figur 36

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record.

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☒ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.